CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

FOIE DES DIABÉTIQUES

PAR

Le Docteur Gaston WATEAU

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1899

616.36

SL/25-5-h-19 ~~616.36~~

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

FOIE DES DIABÉTIQUES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

FOIE DES DIABÉTIQUES

PAR

Le Docteur Gaston WATEAU

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1899

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS
LIBRARY

CLASS	616.36:
ACCN.	25377
SOURCE	
DATE	

AVANT-PROPOS

Il existe malheureusement pour beaucoup de sujets une période de la vie où l'on doit songer au diabète.

X., pendant de longues années, a cru se trouver encore dans un état d'intégrité absolue, « vivre comme tout le monde ». Cependant des troubles mal définis sont survenus : Une névralgie dite intercostale, une asthénie, une faiblesse musculaire, une fatigue intellectuelle qui, placées sous d'autres auspices, l'ont contraint néanmoins à diminuer ses efforts, à abandonner une profession aux nécessités de laquelle il ne pouvait plus répondre ; une narcolepsie inquiétante par sa brusquerie et son intensité, quelques troubles digestifs, une teinte subictérique fugace mise sur le compte d'un état passager, des « palpitations » cardiaques, une pesanteur dans l'hypochondre droit, avec un état de sensibilité au toucher assez mal défini. Enfin tout un ensemble de syndromes, disparates en apparence, auxquels l'homme du monde n'a pu attacher qu'une importance relative ou une opinion qui n'a fait que l'égarer, jusqu'au jour où les lumières d'un ami éclairé, versé dans la science médicale, lui ont fait voir la résultante de toutes ces manifestations, dans un verre où se concentre un précipité rougeâtre d'oxydule de cuivre (*le sucre urinaire*). X. a le diabète.

Mais qu'est-ce que le diabète ? Y a-t-il des diabètes et combien ? Quels organes sont atteints ? Autant de questions

qui se pressent sur les lèvres de l'intéressé et embarrassent à son tour l'homme de science.

Si le malade est quelque peu doué de l'esprit d'observation, s'il a des connaissances suffisantes, il analyse et cherche à classer les divers phénomènes morbides qui se manifestent. La teinte subictérique passagère, la sensibilité et le sentiment de pesanteur dans l'hypochondre droit, phénomènes spécialement objectifs, attirent particulièrement son attention. Le foie selon lui est atteint. Quel est donc le foie des diabétiques ? Telle est la question qui se pose à son esprit.

Il s'aperçoit bientôt, à l'examen, combien cette étude est ardue, complexe, a mis à la torture les têtes les mieux organisées et il hésite à son tour à conclure pour le plus grand dommage de la satisfaction d'esprit qu'il se promettait. Il tourne ses regards vers la thérapeutique, espérant y trouver une unité relative et la clef du problème, son espoir est encore déçu. Les systèmes les plus opposés ont été et sont encore tour à tour préconisés.

Le sujet est bien embarrassé !

C'est à peu près dans cet état d'esprit que se trouve l'auteur du travail actuel. S'il n'a pu dégager l'inconnue restée encore introuvable à tant de savants et de chercheurs, il a cru pouvoir cependant, malgré sa faiblesse, se faire une opinion, inspirée par les idées de généralisation qu'il a si souvent vu développer devant lui.

Les cliniques si attachantes et si sûres de MM. les professeurs Potain, Strauss, Landouzy, Dr Hirtz, MM. les professeurs Tillaux, Campenon et Maygrier où il a toujours trouvé un accueil bienveillant, lui ont inspiré envers ces

maîtres une reconnaissance qu'il est heureux de rendre aujourd'hui publique. Il entend y associer les sentiments qu'il ressent pour le respecté doyen M. le professeur Brouardel et M. le Dr Pupin, secrétaire de la Faculté, qui ont bien voulu le guider de leurs lumières et de leurs encouragements dans les mouvements d'hésitation que ressent un esprit, devenu moins facile à assouplir, en face des difficultés que présente l'étude d'une science aussi vaste et aussi féconde que la médecine.

Il adresse tout particulièrement ses hommages de reconnaissance à M. le professeur Potain qui a bien voulu lui donner un témoignage particulier de sa bienveillance en lui faisant l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Il n'oublie pas M. le docteur Bouglé, chirurgien des hôpitaux, ancien prosecteur à la faculté, M. le Dr Thérèse, attaché au laboratoire d'histologie, son maître et ami, M. le Dr Gréhant, professeur de physiologie générale au Muséum, M. le professeur Gley son assistant et M. Nicoud, préparateur, qui n'ont cessé de lui accorder dans les travaux si variés du programme l'appui de leur expérience et de leurs leçons à la fois théoriques et pratiques.

Il renouvelle du fond du cœur l'expression de la profonde gratitude que ne cesseront de lui inspirer le dévouement et les soins éclairés que MM. les professeurs Peyrot, Letulle, Walther, M. le chirurgien des hôpitaux Bouglé et M. le Dr Thérèse ont bien voulu lui prodiguer dans les affres les plus cruelles qui puissent atteindre un père et assombrir sa vie pour jamais.

Il éprouve, en quittant en apparence sa place d'élève, les

plus vifs regrets d'abandonner un rôle qui lui permettait d'apprécier chaque jour le zèle et la haute valeur du corps enseignant de la faculté de médecine et de ses infatigables auxiliaires, MM. les chefs de service des hôpitaux de Paris.

Division du sujet.

C'est Claude Bernard le premier qui, après avoir, par les immortelles découvertes que l'on sait, établi de façon définitive l'existence de la glycogénèse hépatique, étendit à la pathologie sa notion physiologique, et proclama que le diabète devait être localisé dans le foie. Les altérations du parenchyme hépatique lui semblaient une des causes les plus propres à troubler la fonction glycogénique et à modifier profondément la formation et l'élimination du sucre.

Telle est la première notion, déjà lointaine, de l'intervention du foie dans la pathogénie du diabète sucré, qui ne devait pas d'ailleurs fixer longtemps l'attention des esprits.

Lécorché, tout en admettant la théorie de l'exagération de la fonction glycogénique, y apportait en effet cette restriction expresse qu'il s'agit toujours d'une altération fonctionnelle d'origine nerveuse et jamais d'une lésion anatomique.

Seegen admettait bien une forme hépatique du diabète, mais c'était une forme légère, une glycosurie alimentaire, et non l'élimination du sucre fabriqué par le foie.

Désormais, l'ombre allait se faire sur les altérations de cet organe au cours du diabète vrai ; elle dure pour ainsi dire encore.

Les théories du ralentissement de la nutrition enlevaient au foie toute participation à la constitution du diabète et les altérations hépatiques cédaient la place aux vices de

la nutrition portant sur la diminution de la destruction du sucre.

Mais, depuis peu d'années, une réaction semble vouloir restituer à ce viscère une part d'action dans la pathogénie du diabète. Les lésions sont mieux observées, mieux étudiées, et quelques théories récentes attirent de nouveau l'attention sur le rôle qu'il remplit : c'est par l'intermédiaire de la cellule hépatique, en la rendant inapte à posséder autant de glycogène qu'à l'état normal, qu'agiraient, pour déterminer le diabète, les excitations nerveuses et l'ablation du pancréas.

Enfin, M. Glénard, dans de remarquables travaux, prend franchement parti pour la théorie hépatique du diabète, et accumule, à l'appui de sa thèse, les résultats anatomo-pathologiques et cliniques les plus saisissants.

M. Triboulet, dans une récente *Revue clinique*, ne semble pas éloigné d'adopter cette idée et lui fournit l'appui de ses observations.

Tel est l'état actuel du sujet. N'ayant ni la compétence, ni l'autorité nécessaires pour prendre un parti ferme dans une discussion à laquelle se sont trouvés mêlés des maîtres éminents, nous nous proposons seulement, dans ce travail, un exposé impartial et aussi complet que possible, des diverses pathogénies actuelles. Nous rapporterons les arguments mis en avant par leurs défenseurs, et aussi les objections formulées par leurs adversaires.

Mais il nous a semblé que, avant de procéder à cet exposé critique des théories pathogéniques du diabète, il serait utile de retracer l'histoire pathologique du foie, afin de puiser

dans cette étude les éléments d'une discussion sérieuse, et de soumettre à un contrôle scientifique les divers points de ces théories. L'anatomie pathologique, la clinique, voire même la physiologie pathologique, nous paraissent devoir être les bases de tout examen et notre premier soin a donc été de réunir, dans un chapitre d'histoire pathologique, les observations, les recherches et les opinions des auteurs, sur l'état du foie dans le diabète.

C'est seulement, muni de ces documents dont l'importance ne peut être niée, que nous avons abordé l'étude des relations de cet organe avec le diabète sucré.

Nous avons successivement rapporté les théories où le foie devient tout, où son rôle est primordial dans la genèse du diabète, puis les théories où il n'est rien, où il ne compte pas, où l'on parle à peine de lui, enfin celles où il apparaît, plus ou moins voilé, plus ou moins dépendant de quelque autre viscère ou d'un état général, mais où son rôle reparaît, admis ou non.

Nous terminerons en montrant tout l'inconnu qui subsiste, en rappelant le peu « que l'on connaît », et le beaucoup « qu'il faudrait connaître », en insistant sur l'importance qu'il nous semble y avoir à faire, de parti pris et sans opinion préconçue, l'examen systématique du foie chez tous les glycosuriques et chez tous les diabétiques rencontrés, non pas seulement au point de vue clinique intéressant déjà mais insuffisant, mais encore au point de vue de l'anatomie macroscopique, microscopique et aussi de la physiologie pathologique. Nous verrons encore, au cours de cette étude, qu'un interrogatoire attentif

et serré du diabétique relatif à ses antécédents personnels, son passé gastro-intestinal, les maladies générales qu'il a pu traverser, les diathèses concomitantes dont il peut être atteint, s'impose rigoureusement pour jeter la lumière sur la genèse, le développement et le pronostic de sa maladie.

CHAPITRE PREMIER

Histoire pathologique du foie.

Cette étude doit comprendre, à notre sens, les constatations anatomiques recueillies à l'autopsie des diabétiques, les renseignements cliniques donnés par les observations qui traitent du foie et le résultat des recherches encore restreintes de physiologie pathologique.

Il eût été plus méthodique, sans doute, et d'une rigueur scientifique plus parfaite, d'examiner ces divers points en passant successivement en revue les groupes de diabètes jusqu'ici distingués. Nous aurions voulu établir l'état du foie, la nature des symptômes hépatiques, les troubles de la cellule hépatique, dans le diabète nerveux, le diabète pancréatique, les diabètes constitutionnels. Mais les auteurs qui se sont occupés de ces diverses questions l'ont fait de façon incomplète, toujours secondaire, c'est pourquoi une telle classification ne nous a guère paru possible. L'état du sujet ne le permet pas à l'heure actuelle. Ainsi, pour n'en donner qu'un exemple, n'avons-nous pas vu le foie, déclaré d'abord intact dans le diabète pancréatique, devenir lui-même suspect dans quelques cas et M. Lancereaux, pour qui cette intégrité de l'organe paraissait un bon signe différentiel avec le diabète nerveux, écrire récemment : « Ayant noté cette même augmentation dans

« quelques cas de diabète pancréatique, je suis aujourd'hui « moins affirmatif qu'autrefois sur sa valeur séméiologique, « bien que, dans de nombreuses occasions, je sois arrivé « à séparer ces deux diabètes en m'appuyant à peu près « uniquement sur ce signe. »

On voit jusqu'à quel point règne l'incertitude dans cette question, et peut-être nous excusera-t-on d'avoir recherché seulement, sans souci de ces distinctions de groupes, les résultats anatomiques et cliniques de l'observation.

Nous ferons exception toutefois pour le diabète bronzé, qui présente une autonomie bien propre, avec un état pathologique du foie qu'on ne rencontre guère ailleurs et une symptomatologie toute spéciale.

Les autopsies sont malheureusement peu nombreuses, celles qui ont été pratiquées ont fourni les renseignements les plus variés ; on les retrouve relevés par les ouvrages classiques qui se sont étendus quelque peu sur cette question, mais c'est surtout dans les travaux de Lécorché, de Durand-Fardel et de Cyr, que les observations sont reproduites.

1° Assez souvent, il faut le dire tout d'abord, *le foie est normal à l'autopsie* ; c'est sur ces cas que s'appuient du reste, avec raison, les théories où le foie n'est pour rien dans le diabète ; il faut avouer pourtant que nombre de ces observations, qui donnent le foie comme normal, n'indiquent en aucune façon que l'examen microscopique ait été pratiqué, ce qui les mettrait vraiment au-dessus de toute suspicion.

2° L'*hypertrophie* a été souvent constatée (Seegen, Percy, Wilk, Lécorché).

Cette augmentation de volume, signalée par tous les auteurs, retrouvée par nous dans les différents cas que nous avons pu observer à l'hôpital, mais surtout bien mise en relief par Lécorché et Cyr, peut porter sur la glande tout entière, donner une tuméfaction uniforme, ou être limitée à un de ses lobes.

Cette hypertrophie peut être due à plusieurs causes :

Tantôt il y a simplement *hyperémie*. C'est le cas de plusieurs foies dont parle Durand-Fardel dans son *Traité du diabète*. C'est un engorgement hépatique, que la clinique ne décèle pas toujours, mais que l'autopsie démontre.

Dans d'autres cas, il s'agit d'organes analogues à celui cité par Claude Bernard, dans lesquels l'autopsie révèle une *accumulation de glycogène*, n'ayant pas encore subi la transformation sucrée.

Ailleurs, c'est de l'*hépatite interstitielle* que l'on rencontre. Lécorché a signalé quelques faits de ce genre.

Enfin il s'agirait quelquefois de la *prolifération des cellules hépatiques* et c'est l'avis de Stokvis, Frerichs et Pavy. Rindfleisch est allé plus loin et, dans un cas où existait cette prolifération, il a pu localiser l'hypertrophie dans les seules cellules hépatiques limitant la périphérie des acini, c'est-à-dire en rapport avec les veinules portes.

C'est encore dans le groupe des foies hypertrophiés qu'il convient de ranger les *cirrhoses hypertrophiques*.

M. le Dr Hanot en a publié une observation très intéressante :

« Nous avons eu, cette année, dit-il, l'occasion d'exami-

« ner une cirrhose hypertrophique, recueillie à l'autopsie « d'une femme diabétique du service du Dr Troisier. La « cirrhose était exclusivement péri-sushépatique, comme « dans un cas publié par l'un de nous. »

Sabourin, parmi les espèces de cirrhose à prédominance sus-hépatique qu'il relève, prend comme type la coupe d'un foie diabétique.

Il est vrai qu'il se hâte d'ajouter : « il ne faudrait pas conclure de ce fait que tous les foies de diabétiques sont ainsi altérés ».

3° Bien moins fréquente que l'hypertrophie, se montre l'*atrophie* du foie.

Il s'agit dans ces cas de cirrhose atrophique, avec *atrophie des cellules hépatiques*. Beales, Munch et Frerichs l'ont signalée ; ils ont rencontré des foies dont les cellules transparentes étaient dépourvues de graisse et de pigment. Tscherinow parle d'un fait analogue : le foie, à première vue, ne paraissait présenter aucune altération notable ; les acini étaient très apparents, le tissu hépatique résistant, mais les cellules avaient perdu leur contour, elles se confondaient entre elles et ne formaient plus qu'une masse compacte parsemée de pigment.

Cantano, Ormain, Ferrara ont noté également de l'atrophie cellulaire.

4° Une dernière lésion, trouvée sur le cadavre, est la *dégénérescence graisseuse*. Chauffard et Zimmer l'ont rencontrée. Elle s'accorderait bien avec cette remarque de Cl. Bernard que, chez les animaux soumis à l'expérimentation, c'est dans les foies atteints de dégénérescence graisseuse que l'on trouve le plus de glycogène ; mais M. Lécorché

soutient que, dans ces cas, il s'agit d'une simple accumulation de graisse et non de dégénérescence graisseuse à proprement parler. Le foie est gros, *plus ou moins graisseux*, écrit Comby.

Tels sont les résultats, peu probants, de l'anatomie pathologique.

Voyons si la clinique est plus riche, et si les observations comportent plus de détails.

L'état du foie, quand on l'examine de parti pris chez tout diabétique, est rarement normal : c'est du moins l'opinion de la plupart des auteurs, de quelques-uns même qui n'ont aucun intérêt à cette constatation, mais dont les statistiques veulent être exactes.

Durand-Fardel, dans son traité, rapporte vingt-cinq observations de diabétiques dont le foie présentait des altérations variables : engorgement hépatique, tuméfaction et sensibilité, résistance et dureté, hypertrophie limitée, coliques hépatiques anciennes.

Des observations de Lécorché, il résulte que l'hypertrophie hépatique du diabète est tenace, persistante, ou bien cède plus ou moins complètement sous l'influence des alcalins ; aussi divise-t-il ces altérations en hypertrophies qui cèdent rapidement et en hypertrophies continues, consistant en lésions organiques qui modifient la texture de l'organe.

Cyr de Vichy rapporte de nombreux cas d'hypertrophie du foie. Mais c'est surtout Glénard qui, dans une série d'ouvrages et de revues consacrés à la défense de l'origine hépatique du diabète a rassemblé le plus grand nombre de faits cliniques. Ses observations lui ont fait connaître

l'existence de modifications hépatiques fréquentes, puisqu'il constate une altération objective manifeste de l'organe dans 60 0/0 des cas : hypertrophie dans 34,5 0/0 des observations, avec prédominance sur le lobe droit ; augmentation de densité chez 1/3 et sensibilité chez 1/4 des diabétiques.

La dureté, l'hypertrophie indolente sont du reste très variables et il y a des alternatives fréquentes d'évolution progressive ou rétrograde. Chez la femme les affections du foie sont plus limitées que chez l'homme ; chez ce dernier la maladie débuterait surtout par le lobe carré.

C'est au « procédé du pouce », que Glénard a dû cette finesse d'exploration qui lui a permis de trouver que sur 324 diabétiques 193 avaient le foie objectivement malade.

Nous croyons devoir, pour faire comprendre les idées de cet auteur, indiquer ici :

1° Son procédé du pouce ;

2° Ce que ce procédé lui a révélé relativement aux foies des diabétiques.

Le *procédé du pouce* (*Les ptoses viscérales*, 1899) est un moyen de palpation qui a pour but de rechercher le bord inférieur du foie et la crête de ce bord avec la pulpe du pouce gauche, lorsque leur perception échappe aux modes classiques d'investigation. Il consiste, en fouillant méthodiquement le flanc et l'hypochondre, en combinant l'abaissement du bord du foie (par le mouvement d'inspiration), avec sa projection en avant (par le refoulement, sous sa face inférieure, de la masse intestinale sous-jacente et par le relèvement de la fosse lombaire), à faire *sauter* le bord de l'organe hépatique en passant le pouce sur lui d'arrière en avant et de bas en haut.

C'est l'application de la fouille de l'hypochondre à la recherche du bord du foie.

Il comprend quatre temps (le sujet étant dans le décubitus dorsal) :

a) Avec la main gauche soulever la région lombaire droite ;

b) Avec la main droite déprimer la paroi antérieure de l'hypogastre et de la fosse iliaque droite par leur partie la plus déclive, pour refouler du côté de l'hypochondre droit, sous le foie, la masse intestinale sous-jacente ;

c) Avec le pouce gauche déprimer la paroi antérieure du flanc droit au-dessus du siège présumé du bord du foie ;

d) Les mains étant solidement en place, commander au malade un mouvement de profonde inspiration, et, pendant ce mouvement, glisser la pulpe du pouce gauche de bas en haut et en dehors et d'arrière en avant.

L'auteur diagnostique ainsi : le foie (objectivement normal), le foie sensible, à ressaut, ptosé, souple, hypertrophié, à lobe flottant, la néphroptose, la cholécystocèle, la tumeur stercorale, le foie tuméfié, la dureté, l'épaisseur de l'organe, *sa densité*, son bord (trilobaire, bilobaire, monolobaire).

Après avoir établi un diagramme des plus intéressants des foies diabétiques (hommes, femmes), des foies alcooliques et lithiasiques, il résume son travail dont le résultat sera indiqué plus loin.

La simultanéité du diabète et de la lithiase biliaire a été signalée par quelques auteurs et l'on trouve un bon résumé de la question dans Lécorché et dans Cyr. Les interprétations sont différentes, mais les faits ont la même portée (Voir notre observation personnelle). Loeb et Hull avaient

déjà rapporté des cas de calculs biliaires constatés dans le cours d'un diabète. Pour eux le diabète serait la conséquence d'une irritation du plexus hépatique ou des rameaux du nerf vague. Chez leurs malades la colique avait précédé l'apparition du diabète.

Dans l'intéressant ouvrage que M. Willemin a publié sur la colique hépatique, on lit : « L'observation m'a démontré que la glycosurie s'est déclarée chez une dame obèse depuis longtemps lithiasique. En dehors de ce fait cette complication s'est présentée encore cinq fois à mon observation. »

Cyr ajoute que, en dehors de cas observés par lui, d'autres médecins de Vichy lui ont affirmé qu'il n'était pas rare d'avoir à soigner le diabète chez des gens préalablement traités pour coliques hépatiques. Henri Johnston rapporte le fait d'un homme de cinquante-huit ans, de forte constitution et de tempérament bilieux, qui avait rendu un calcul biliaire et fut plus tard glycosurique pendant plusieurs années.

Lécorché a vu, dans sept cas, la colique hépatique accompagner le diabète ; dans quatre il apparut après, dans deux un peu avant, une autre fois il le précéda de sept ans.

L'obscurité règne donc, ici encore, comme dans les autres manifestations au cours du diabète.

Il nous reste à signaler enfin, pour ne rien omettre des recherches jusqu'ici pratiquées, les récentes expériences de MM. Achard et Weil sur la valeur de la cellule hépatique des diabétiques. Après avoir montré, par une série d'expériences, l'inaptitude de la cellule hépatique, dans le cas de diabète constitutionnel, à fixer une quantité un peu notable

de sucre dans l'épreuve de la glycosurie alimentaire, ils ont constaté, chez deux diabétiques, de l'urobilinurie, de l'hypoazoturie et de l'indican, tous signes d'insuffisance hépatique. Ces recherches en appellent d'autres et méritent, en tout cas, d'attirer vivement l'attention.

Signalons avant de passer à la cirrhose pigmentaire, si importante dans le diabète, d'autres altérations qu'on a rencontrées dans le foie des diabétiques, et qui n'ont sans doute aucun rapport avec la maladie elle-même : la tuberculose (Rokitanski) et le cancer (Recklinghausen).

Nous arrivons maintenant à un grand chapitre : celui de la *cirrhose pigmentaire diabétique.*

C'est à MM. Hanot et Chauffard que revient l'honneur d'avoir en 1882 découvert et décrit la cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré : leur mémoire sur ce sujet publié dans la *Revue de médecine* contient deux observations dont une provenant du service de M. Rendu.

M. Letulle en 1885 apporte deux nouvelles observations à la *Société médicale des hôpitaux*, et il exprime des vues nouvelles sur la pathogénie et l'histologie des lésions hépatiques.

En 1886, M. Hanot, en collaboration avec Schachmann, relate dans les *Archives de physiologie* une nouvelle observation (service de M. Lucas-Championnière) avec examen histologique détaillé.

Brault et Galliard en 1888 relèvent un nouveau fait; Barth présente aussi en 1888 à la *Société anatomique* les pièces d'un sujet chez lequel il semble que la maladie ait atteint l'un des plus hauts degrés que l'on puisse observer. Cette

étude a été reprise plus récemment par Gonzalez Hernandez, Palma, Mossé, Marie, Massary, Potier, Auscher, Lapicque, Dutournier, Acard, Calmettes, Jeanselme, Parmentier, Chauffard, Buss, etc.

Suivant les uns cette cirrhose aurait des rapports intimes avec le diabète ; pour d'autres, parmi lesquels il faut citer M. Marie, ce serait une entité autonome qu'il faudrait plutôt rapprocher du diabète pancréatique que du diabète sucré ; ce n'est pas, suivant Marie, un épiphénomène, un accident ni une terminaison du diabète vulgaire. Quoi qu'il en soit de cette pathogénie, sur laquelle nous nous étendrons ultérieurement, voici, dans leurs détails, les lésions anatomo-pathologiques rencontrées dans cette curieuseaffection :

A l'autopsie d'un individu mort de diabète bronzé on constate les altérations suivantes :

On trouve souvent à l'ouverture de l'abdomen une assez grande quantité de liquide ascitique de couleur foncée ; sur le péritoine examiné on peut voir des taches pigmentées, de teinte ardoisée,noire bleutée, donnant à l'aspect l'apparence d'une cavité abdominale de lézard ; ces plaques sont régulières ou irrégulières, diffuses ou continues, de dimensions inégales ; le péritoine peut être épaissi, dépoli, recouvert de quelques membranes fibrineuses, injecté par places, ou comme lavé ; parfois on a noté la présence de quelques granulations tuberculeuses (Marie, Auscher). Le foie est volumineux, d'ordinaire hypertrophié, augmenté de volume et de poids (2000 à 3000 gr.), parfois il est atrophié (cas de Lucas-Championnière et de Palma) ; sa consistance est ferme, dure, accrue ; il résiste et grince

à la section ; sa coloration est d'un rouge brun uniforme ou couleur vieux cuir, rouille, ou brique roux foncé ; la surface externe du foie peut être régulière, lisse, mais ordinairement elle est chagrinée, souvent nettement granuleuse ; parfois aussi il existe un peu de périhépatite avec ou sans adhérences au diaphragme.

La vésicule biliaire, souvent normale, quelquefois atrophiée, à parois épaisses, renferme une bile qui dépasse rarement 35 grammes et se trouve très dense et filante ; tantôt de couleur normale, ou rouge brun très sombre, tantôt enfin décolorée.

La rate est ordinairement augmentée de volume, indurée et manifestement atteinte de sclérose ; sa coloration est rouge brun. Le pancréas est dur, pigmenté, sclérosé, le canal excréteur est habituellement libre.

Le rein peut être normal ou sclérosé, d'un brun rouge, les capsules surrénales ont aussi une teinte brun roux ou généralisée ou surtout accentuée dans la substance corticale ou médullaire.

Les ganglions lymphatiques, surtout abdominaux, ont la coloration rousse du pancréas et du foie, ils sont volumineux et de consistance dure.

Le cœur peut être normal comme volume ou dilaté, hypertrophié ; parfois il est atrophié (Auscher, Marie) ; il est fréquemment flasque, de coloration rouge jaunâtre.

Les poumons se trouvent congestionnés, indurés, sclérosés, avoir des adhérences, présenter de la tuberculose. Ils renferment fréquemment des ilots d'atélectasie rouge brun.

Les glandes salivaires sont généralement indurées et

colorées en brun, il en est de même du corps thyroïde. L'intestin est noir, ardoisé, pigmenté, le plexus solaire est atrophié, ou bien ne présente aucune modification.

Au point de vue histologique les altérations sont les suivantes :

A un faible grossissement, une coupe de foie colorée montre des parties sclérosées de teinte rosée circonscrivant des parties brunâtres (parenchyme hépatique) donnant l'apparence d'une cirrhose annulaire.

A un examen plus minutieux et à un plus fort grossissement, on voit que la topographie histologique du foie est bouleversée ; la lobulation a perdu ses caractères et il ne reste du parenchyme hépatique que des nodules semés et enserrés dans le tissu conjonctif. Les bandes scléreuses sont constituées par un tissu conjonctif adulte présentant cependant dans quelques points de petits amas d'éléments jeunes ; les vaisseaux sanguins contenus dans ces bandes offrent un épaississement plus ou moins prononcé de leurs parois ; on y observe un certain nombre de pseudo-canalicules biliaires : des amas de pigment sont situés dans les interstices des fibres du tissu conjonctif ; quelques-uns même semblent siéger dans l'épaisseur de ces fibres. Si l'on examine les lobules hépatiques qui, au premier abord paraissent enserrés dans une véritable cirrhose annulaire, on ne tarde pas à s'apercevoir que les choses ne sont pas aussi simples qu'elles le paraissent ; on voit que les lobules sont dissociés et que ce que l'on prenait, à un faible grossissement, pour un lobule entouré d'une sclérose annulaire, n'est qu'un nodule lobulaire, ou un fragment de lobule entouré de sclérose. Quelquefois arrondis et de petite dimen-

sion, ces nodules sont d'autres fois allongés, festonnés, échancrés par la sclérose qui les pénètre et les fragmente. Ce que l'on note fréquemment, c'est de la sclérose biveineuse (sus-hépatique et périportale). Des fragments de lobule ont été séparés les uns des autres par la prolifération du tissu conjonctif aussi bien périportal que péri-sushépatique, et rien n'est plus facile à comprendre, puisque l'on sait que ces deux systèmes sont reliés l'un à l'autre par des tractus conjonctifs qui traversent le lobule ; c'est suivant la disposition de ces tractus que cet élément s'est dissocié en un nombre plus ou moins grand de fragments qui peuvent bien par suite de la compression périphérique à laquelle ils sont soumis présenter l'aspect arrondi du lobule, tout en étant beaucoup plus petits.

Les *cellules hépatiques*, au niveau de ces nodules hépatiques, présentent des altérations variables. Elles peuvent avoir perdu leur disposition trabéculaire, être dissociées par la sclérose en certains points ; elles contiennent toutes en plus ou moins grande quantité des grains de *pigment ocre*. Tantôt les cellules hépatiques ne recèlent que quelques grains de pigment, tantôt elles en sont véritablement surchargées et alors elles succombent sous cette surcharge ; leur noyau disparaît, tout le corps de la cellule est entièrement envahi par le pigment : elle se trouve donc remplacée par un bloc jaunâtre, il y a nécrobiose. Quelques auteurs ont signalé la dégénérescence graisseuse des cellules situées au centre des lobules. Si, en effet, on peut trouver un lobule hépatique presque intact entouré de sclérose, voici ce que l'on constate. Au centre, on voit les cellules les moins altérées ; grosses et moins infiltrées de granula-

tions, elles subissent quelquefois la dégénérescence graisseuse. A mesure qu'on se rapproche de la périphérie, les lésions sont plus accentuées, le protoplasma est plus fortement pigmenté, le noyau, de plus en plus difficile à colorer, est refoulé à la périphérie. Au voisinage des travées cirrhotiques on constate le summum des altérations. La cellule est petite, atrophiée, à contours anguleux, complètement remplie de pigment ; le noyau a complètement disparu. Certains trabécules hépatiques ne présentent plus de structure cellulaire, mais sont dessinés par des masses de pigment bordées d'espaces clairs. A côté de ces lésions sclérenses et pigmentaires il peut arriver que l'on trouve des foyers d'hépatite nodulaire.

Au niveau de la *rate* on note de la sclérose péri-artérielle, de la sclérose des corpuscules de Malpighi, des masses pigmentaires dans la pulpe et autour des travées fibreuses.

Dans le *pancréas*, on note de l'atrophie pigmentaire des cellules, surtout à la périphérie de l'acinus, parfois de la nécrose complète, enfin de la sclérose pigmentaire périlobulaire et périacineuse.

Les *capsules surrénales* présentent de l'infiltration pigmentaire de la substance corticale ; les cellules du centre sont normales. Entre ces deux zones, on peut trouver tous les intermédiaires.

Les *ganglions lymphatiques* sont sclérosés, pigmentés ; parfois la surcharge est telle qu'elle masque presque entièrement la structure du ganglion.

Le *rein* a paru sain dans la plupart des cas ; on aurait

noté parfois une pigmentation diffuse et très fine de l'épithélium des tubuli.

Au niveau des plaques ardoisées de l'intestin, le pigment semble siéger sous forme de très petites granulations au-dessous de la tunique péritonéale.

Le *cœur* présente des altérations bien manifestes. Au microscope, on constate que les lésions sont infiniment plus accentuées qu'on n'aurait pu le supposer. Au centre des fibres musculaires, il existe un amas considérable de pigment ocre qui s'étend dans une grande partie de la fibre ainsi qu'on peut s'en assurer sur les coupes dans lesquelles celles-ci se présentent suivant leur longueur. Il n'en est plus ici comme dans la plupart des autres organes, où l'on constate d'une façon univoque une sclérose du tissu conjonctif avec dépôt interstitiel de pigment dans ce tissu, en même temps qu'une infiltration pigmentaire des cellules nobles de l'organe. Dans le cœur, si l'infiltration des fibres musculaires (cellules nobles) existe, la sclérose interstitielle fait défaut, et il n'y a que peu ou pas d'accumulation de pigment dans les intervalles des fibres musculaires P. Marie ajoute que la striation de ces fibres est considérablement moins nette qu'à l'état normal. Il est donc évident qu'ici l'élément noble a été touché le premier et d'une façon presque exclusive.

Dans les *poumons*, on note des blocs pigmentaires, au milieu des parois des vaisseaux sanguins, dans l'épaisseur des mailles du tissu conjonctif sous-pleural ou péri-bronchique et jusque dans les parois alvéolaires ; parfois on trouve des embolies capillaires pigmentaires.

Le ganglion semi-lunaire droit, examiné par Œttingen, n'a pas montré de lésions.

L'examen de la *peau*, fait par Mossé, Potier, a révélé une pigmentation très nette du derme, au pourtour et au niveau des vaisseaux et des glandes ; dans l'épiderme le pigment siégeait à la face profonde du stratum de Malpighi.

Les altérations du sang seront étudiées avec la pathogénie.

Il nous faut nécessairement dire quelques mots du pigment que l'on trouve dans tous les organes examinés. Il est diffusé dans tout l'organisme, affectionnant les appareils glandulaires. On le rencontre dans les vaisseaux, les cellules, le tissu conjonctif ; il est intra-vasculaire, intracellulaire et interstitiel ; il se présente parfois sous forme de granulations très fines, parfois de blocs ou de calculs, de coloration variable jaune pâle, ou brun roux foncé. Il est insoluble dans l'eau et l'alcool, résiste aux acides et aux alcalis. Il prend, par l'addition de sulfhydrate d'ammoniaque, une coloration verte, par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique une coloration bleue ; donc c'est un pigment contenant du fer, un hydrate ferrique ; suivant Auscher et Lapicque, le pigment noir que l'on a pu rencontrer se rapprocherait de la mélanine.

Lapicque a fait des recherches sur la teneur en fer des différents organes. La rate, qui normalement contient une quantité de fer d'environ 1 0/00, lui a donné à l'analyse chimique le chiffre de 4,2 0/00, le foie, dont le chiffre normal de fer est d'environ 0,4 0/00, en renfermait 11,3 0/00 Enfin les ganglions lymphatiques, qui normalement ne présentent guère que des traces de fer, en contenaient 18,5 0/00.

Nous l'avons déjà dit, les signes qui peuvent faire soup-

çonner une altération du foie dans le diabète sont extrêmement variables.

Parfois il y a latence absolue ; parfois, au contraire, un examen de l'urine pourra révéler par la diminution de l'urée, la présence d'urobiline et d'indican (Gilbert et E. Weil) que le foie est touché. Dans d'autres cas, des phénomènes de toxémie, non en rapport avec la maladie, pourront faire rechercher les altérations de cet organe que nous savons destiné à détruire les poisons endogènes et exogènes, pourvu que le glycogène persiste (Roger), ou bien encore une sensation de plénitude, de gêne à l'hypochondre droit, accompagnée d'un léger subictère et d'une hypertrophie du foie, appréciable à la palpation ou par le procédé du pouce de Glénard, mettra sur la voie d'une perturbation probable du viscère. Enfin, les manifestations hépatiques sont assez prononcées pour donner lieu à un complexus symptomatique particulier : *le diabète bronzé* déterminé, anatomiquement par la cirrhose hypertrophique pigmentaire que nous venons d'examiner.

Le début de cette maladie est essentiellement variable ; il est signalé, tantôt par l'apparition des symptômes classiques du diabète sucré (sécheresse de la bouche, polydipsie, polyurie, polyphagie), tantôt par des troubles gastro-intestinaux, tantôt par des troubles respiratoires.

Diabète bronzé.

Arrivée à la période d'état, la maladie se caractérise par quatre grands symptômes :

1° Diabète. 2° Troubles abdominaux. 3° Mélanodermie. 4° Cachexie très rapide.

1° **Diabète.** — Le diabète est plus ou moins intense. La polyphagie est rare, la polyurie et la polydipsie sont plus fréquentes. La polyurie est encore assez faible et oscille ordinairement entre 3 et 6 litres de liquide : les urines sont claires, ambrées, se décomposent facilement ; leur densité varie de 1020 à 1030 et au delà. La glycosurie est d'autant plus variable qu'on est en présence de malades observés à différents stades de leur affection. Pendant la période d'état, la glycosurie semble évoluer entre 150 et 350 grammes dans les 24 heures et ne varie qu'en faibles proportions pendant très longtemps ; plus tard, à mesure qu'on se rapproche de la période terminale, la quantité de sucre diminue (80, 60, 40 gr.) et dans les derniers jours va même jusqu'à disparaître. Elle peut présenter dans le cours de la maladie sous l'influence du traitement et du régime de grandes oscillations. On a noté dans quelques cas de l'azoturie ; et cependant l'on trouve l'urée plutôt diminuée ; les chlorures et phosphates sont normaux, l'acide urique est légèrement augmenté ; en général il n'y a pas d'albumine, pas de pigments.

2° Les **troubles abdominaux** sont les suivants : il y a un *ballonnement* très notable du ventre qui ne manque pour ainsi dire jamais ; ce ballonnement fait ressembler à première vue le sujet à un malade atteint de cirrhose atrophique. Contrairement à ce que l'on pourrait penser tout d'abord, le ballonnement du ventre ne s'accompagne que d'un léger degré d'ascite, du moins au début et à la période d'état, car plus tard c'est à 5, 6, 8 litres que l'on peut

parfois évaluer la quantité de l'épanchement intra-péritonéal. L'ascite fournit un liquide clair, jaunâtre, parfois sucré (Letulle).

L'examen de l'abdomen et surtout de la région de l'hypochondre droit dénote, par la palpation et la percussion, une hypertrophie notable du foie, qui dépasse en général les fausses côtes de plusieurs travers de doigt. Ce foie hypertrophié a conservé sa forme ; il est régulier, lisse, dur (d'une dureté ligneuse), parfois légèrement douloureux à la palpation ou à la percussion ; il peut rester dans cet état jusqu'à la fin de la maladie, mais il peut également diminuer et s'atrophier (cas de Rendu et Massary). Malgré cette hypertrophie notable, il y a peu de troubles fonctionnels, peu de douleurs, peu ou pas de réactions biliaires dans les urines. Parfois une légère teinte subictérique apparaît sous la langue, au niveau des sclérotiques et de la peau ; l'ictère assez accentué est une rareté. Il en est de même des veines sous-cutanées abdominales, qui, bien que plus apparentes qu'à l'état normal, n'offrent jamais cette dilatation, ni ce développement si nets et si appréciables que l'on constate dans certaines variétés de cirrhose. Dans quelques cas, on a pu voir se produire sur le bas-ventre de certains malades, de la lymphangite réticulaire (Hanot, Chauffard, Gonzalez, Marie). La rate est modérément hypertrophiée et n'atteint jamais de grandes dimensions.

Les troubles digestifs sont précoces et assez notables ; ce sont les phénomènes de dyspepsie que l'on rencontre le plus souvent. Il y a de la sécheresse de la langue, de la gingivite rapide. Les digestions sont lentes, difficiles, labo-

rieuses, accompagnées de flatulence, de météorisme gastrique et de régurgitation ; parfois on constate de l'anorexie, mais, malgré le diabète, il existe peu de polyphagie ; les vomissements, rares au début, apparaissent fréquemment dans les derniers temps. On a noté parfois de la diarrhée continue ou des crises de diarrhées intermittentes, suivies de constipation.

3° **Mélanodermie.** — La mélanodermie est un des grands symptômes du diabète bronzé et voici les caractères de cette pigmentation cutanée. La peau, le plus souvent, est sèche, rugueuse, écailleuse et plombée d'un gris noirâtre à reflets métalliques ; la pigmentation ou la coloration tient à la fois de l'impaludique, de l'argyrique, du nègre et du mulâtre. Cette mélanodermie rappelle l'individu enduit d'onguent gris (Jeanselme) ; parfois on note un aspect brun à reflets ardoisés ressemblant à la peau frottée à la mine de plomb (Rendu).

Deux caractères différencient cette mélanodermie de toutes les autres : 1° elle est *uniforme*. C'est en effet une coloration étendue partout, ne présentant pas de taches d'une superficie plus ou moins considérable, et c'est pour cela seulement qu'on dit qu'elle est uniforme. Il ne faudrait pas croire que la coloration soit exactement identique sur toute la surface du corps, car elle offre des maxima sur différents points, spécialement des parties découvertes (face, dos des mains, avant-bras) et ne disparaît pas par le lavage.

2° Un autre caractère de cette pigmentation est celui *de respecter les muqueuses*. Cela n'est pas toujours vrai, bien que de règle, car dans un cas cité par Mossé et Jeanselme

il y avait précisément de la pigmentation des muqueuses. Les diverses modalités de cette coloration sont assez variables ; tantôt la peau du malade est simplement bistrée, tantôt elle est brunâtre, tantôt enfin elle est d'un gris noirâtre à reflets métalliques ; quelquefois la pigmentation au lieu d'être aussi accentuée peut être si légère qu'elle passe inaperçue (Brault), ou même peut faire défaut (Brault, Gaillard, Letulle), enfin il peut arriver que la mélanodermie disparaisse au bout de quelques semaines (Rendu, Triboulet).

4° **Cachexie.** — La cachexie est le quatrième symptôme important du diabète bronzé, phénomène constant et rapide, se produisant ordinairement dans les quelques mois qui suivent le début de la maladie. Le sujet arrive très vite à avoir la face amaigrie et osseuse, le regard vague et incertain, la physionomie abattue, triste, le corps très émacié. L'amaigrissement est très rapide et progressif, il y a un affaiblissement général des forces, tel que, en peu de temps le malade est obligé de garder le lit. Bientôt les hémorrhagies apparaissent (purpura, épistaxis, hématuries) ainsi que les œdèmes partiels ou généralisés, et le patient meurt cachectique ou emporté par une complication intercurrente.

A côté de ces phénomènes primordiaux ou cardinaux de la maladie, citons quelques accidents nerveux accessoires tenant au diabète : maux de tête, vertiges, insomnie, absence de réflexe rotulien, impuissance génitale, etc., etc. Notons enfin l'absence de fièvre dans tout le cours de la maladie, si ce n'est vers la fin.

La durée de cette affection est ordinairement très courte :

11 mois (Letulle), 5 mois (Marie), 3 mois (Jeanselme) ; elle peut être un peu plus longue quand elle survient secondairement au diabète.

La terminaison est la mort par cachexie, on n'a pu relever jusqu'à présent de cas de guérison.

C'est presque toujours de cette manière que le tableau se déroule: l'affaiblissement général fait de rapides progrès; l'œdème qui s'est montré sur les membres inférieurs devient plus prononcé et tend à gagner l'abdomen, l'ascite jusqu'alors peu abondante atteint le chiffre de plusieurs litres, souvent à l'œdème se joint du purpura ; la température qui s'était maintenue normale ou subnormale, s'élève à 38°5, 39° et au-dessus, soit par tuberculose pulmonaire, soit par inflammation péritonéale, soit par suite de cachexie rapide ; la diarrhée s'installe, *le sucre disparaît* et le malade meurt en plein marasme, ou bien il est encore enlevé par le coma diabétique, la péritonite (Letulle), la granulie (Barth), la pneumonie (Massary, Potier).

Le **diagnostic** doit être posé avec le cancer du foie. Il n'y a pas alors de mélanodermie, les douleurs sont plus accentuées, les phénomènes digestifs plus rebelles, le cancer du foie est le plus souvent secondaire à un cancer de l'estomac.

La syphilis du foie sera aisément diagnostiquée par les commémoratifs, l'aspect de l'organe, l'influence du traitement et la longue durée de la maladie.

La cachexie paludéenne pourra simuler le diabète bronzé ; alors l'hypertrophie de la rate est constant eet considérable ; les accès de fièvre, les commémoratifs, la pigmentation spéciale mettront sur la voie.

Dans la maladie bronzée d'Addison, la mélanodermie

a des caractères différents, on note en outre l'absence d'hypertrophie du foie et de sucre dans les urines.

La mélanodermie des vagabonds et de la phthiriase est plus intense sur le dos, le tronc, l'abdomen, les membres inférieurs que sur les parties découvertes ; il y a en même temps des lésions de grattage : enfin elle est curable.

Celle de l'arsénicisme se révèlera par les commémoratifs et à leur défaut par la prédominance de la pigmentation au niveau de lésions cutanées préexistantes.

Dans le sarcome mélanique du foie il y a de la mélanurie dans les urines.

Dans l'ictère la teinte varie du jaune citrin au jaune gris, il y a de la coloration des muqueuses ; les caractères des urines, le ralentissement du pouls etc. éveilleront l'attention.

Dans l'argyrie la peau est luisante, de teinte bronzée, bleu grisâtre ou ardoisée caractéristique ; les commémoratifs mettront sur la voie.

Il suffit de regarder, pour diagnostiquer le tatouage, la mélanose cutanée et les pigmentations produites par les couleurs d'aniline.

La **pathogénie** de cette affection est loin d'être élucidée.

La maladie est à peine connue d'hier, et déjà les explications en sont multiples : c'est avouer notre ignorance d'une pathogénie certaine et définitive.

La première théorie, émise par MM. Hanot et Chauffard, a été récemment formulée de nouveau, dans le *Traité de médecine*, par le dernier de ces auteurs : « Sous l'influence combinée de l'hyperglycémie, de sa lésion préalable déterminante et de l'insuffisance circulatoire créée par l'endar-

térite diabétique, la cellule hépatique subit un trouble évolutif dans sa fonction chromatogénique, et devient le siège d'une hypergenèse pigmentaire ou *dysgenèse pigmentaire*, puisqu'il s'agit d'une élaboration non seulement surabondante mais dérivée du pigment hépatique ». Le foie fabrique donc le pigment qui se répand dans l'organisme par la voie des embolies, circulant dans le sang. Cette théorie s'appuie sur ce fait que le foie est dans quelques cas le seul organe pigmenté, que le pigment a pour lui une prédilection marquée et que l'embolie pigmentaire a été constatée dans les vaisseaux capillaires par M. Mossé.

M. Letulle n'admet pas l'hyperfonction pigmentaire de la cellule hépatique, puisque, dit-il, cette cellule meurt en même temps qu'elle s'encombre de pigment. Pour lui, la pigmentation n'est pas due à une embolie d'origine hépatique, mais bien à la destruction de l'hémoglobine et à la dégénération *in situ* en pigment hépatique, au sein même des organes et des tissus.

Par des voies différentes, ces deux théories incriminent le diabète, puisque M. Letulle ajoute : « Dans la cachexie diabétique, le sang souffre dans ses éléments les plus nobles, les globules rouges, et peut s'altérer profondément, surtout peut-être, lorsque la glande hépatique est désorganisée par la cirrhose.

Entre ces théories opposées, tous les intermédiaires sont possibles. Aussi, les explications ne manquent-elles pas.

Selon Brault et Gaillard, la cirrhose fréquente chez les diabétiques entraînerait un fonctionnement défectueux de la cellule hépatique, organe normal d'élaboration ou d'élimination du pigment ; le pigment sanguin altéré, fourni

quotidiennement à la cellule hépatique altérée elle-même, ne pourrait être convenablement élaboré et utilisé par celle-ci et s'accumulerait aussi bien dans le sang que dans les autres organes. Pour ces deux auteurs, la cirrhose est primitive et la dégénérescence pigmentaire secondaire ; la pigmentation du foie est sous la dépendance de la cirrhose sans laquelle cette dégénérescence n'existerait pas.

Gonzalez Hernandez et Marie expliquent ainsi la pathogénie du diabète bronzé : dissolution de l'hémoglobine du sang sous l'influence d'une cause générale primitive, transformation de l'hémoglobine en granulations pigmentaires par action particulière du protoplasma cellulaire des organes, élimination exagérée et accumulation du pigment dans les organes, d'où irritation et atrophie consécutive des cellules, élimination supplémentaire du pigment par la voie lymphatique, par suite irritation de ces voies lymphatiques avec production de la sclérose et de la pigmentation.

Rendu fait de la pigmentation un mode de dégénérescence des cellules à fonctions intenses, dégénérescence coïncidant elle-même avec une déchéance totale de l'organisme. Les glandes et aussi les fibres du muscle cardiaque constitueraient les principaux centres d'un tel travail. Jeanselme admet que le premier fait est la destruction d'hématies s'effectuant dans les capillaires des organes gorgés de sang ; il y aurait ainsi rétention ou rejet du pigment et, dans tous les cas, sclérose produite par l'irritation entretenue dans les tissus par le pigment.

Hayem estime que le pigment ocre se forme dans les tissus non dans les vaisseaux et nie la destruction globulaire comme cause. Il cite l'exemple des chlorotiques,

chez qui la destruction globulaire est énorme, bien que cependant l'on ne note jamais de pigmentation anormale. Il semble que le pigment doit se former sur place à la suite de troubles trophiques et qu'il n'est pas transporté dans les tissus par le courant sanguin (cependant Auscher aurait vu des grains pigmentaires dans le sang).

Les recherches de Parmentier et Carrion semblent donner raison à cette dernière théorie ; à l'examen du sang provenant d'un diabète bronzé, ils ont noté une anémie voisine du deuxième degré, sans leucocytose, sans phlegmasie appréciable ; le pigment à l'état libre dans le sang ou à l'intérieur des globules rouges aurait fait constamment défaut, le dosage du fer pratiqué dans la bile, le sang, le corps thyroïde, la rate, le foie, le cœur a montré que ce métal se trouvait en grande quantité dans le corps thyroïde et surtout dans le foie.

Toutes ces théories sont fondées sur ce postulatum que la cirrhose pigmentaire diabétique est une lésion spéciale caractérisant une affection spéciale ; mais cette pigmentation peut survenir dans tout état cachectique ou infectieux ; cette cirrhose des diabétiques ne semble pas différer de l'hypertrophie analogue des cirrhoses paludéennes ou autres ; on peut la considérer comme primitive, et si elle se complique quelquefois de diabète c'est parce que, dans ces cas, le pancréas est altéré. Telle est l'opinion que Dutournier exprime dans sa thèse si fortement documentée.

Cornil et Ranvier ont trouvé du pigment noir dans certaines cirrhoses ; Ziegler a admis la pigmentation comme résultant d'une altération profonde du sang et de l'incapacité

pour le foie d'élaborer toute la matière colorante qui lui arrive; dans la congestion d'origine cardiaque, on peut trouver du pigment. Tillmans a observé de la pigmentation hépatique à la suite de fracture, de maladie de Werlhoff, de phlegmon, et Appert en a aussi noté à la suite de purpuras répétés. Faut-il admettre dans ces cas une fragilité des vaisseaux favorisant l'extravasation (Weigert, Denneville), une dyscrasie sanguine (Recklinghausen), ou une influence toxique spéciale? Pilliet a conclu à la pigmentation des cellules hépatiques *dans tous les cas de maladie aiguë fébrile*, par dégénérescence des cellules du foie, soit à la suite de phénomènes infectieux, soit à la suite de phénomènes toxiques.

« Il y a donc dans le cas de diabète bronzé un processus tout à fait général et non particulier au diabète, qui le complique seulement, processus caractérisé par la surcharge ferrugineuse et la sclérose des organes (sidérosis de Quincke). »

On ne connaît pas les rapports réels de la cirrhose et de la pigmentation du foie, leur ordre d'apparition chronologique, l'influence réciproque que peuvent exercer les deux processus l'un sur l'autre et surtout pourquoi certains diabétiques forment du pigment.

Néanmoins l'opinion de Marie est formelle : « ce n'est pas là le diabète sucré classique ; c'est une espèce morbide aussi distincte de celui-ci que l'est par exemple le diabète pancréatique. Rien, en effet, ni dans l'aspect de ces malades, ni dans la marche de l'affection, ne rappelle le diabète sucré vulgaire : il n'y a de commun que la polyurie, la polyphagie, la polydipsie, à tous autres égards, la différence

est absolue ; si d'ailleurs le diabète bronzé était une complication, une terminaison du diabète sucré vulgaire, ne devrait-on pas voir un certain nombre d'anciens diabétiques être pris des accidents qui nous occupent ? Or, cela n'est pas ; toujours le diabète bronzé débute d'une façon inopinée, et, dans sa marche rapide, il évolue d'une manière autonome ; pour ce qui me concerne, s'il me fallait comparer cette affection à quelque autre, c'est vers le diabète pancréatique et non vers le diabète sucré vulgaire que je tournerais les yeux ; et d'ailleurs, savons-nous quel rôle, dans cette affection, à côté des altérations du foie, jouent les lésions si prononcées signalées du côté du pancréas ? »

Enfin, dans une communication récente à la Société médicale des hôpitaux (5 février 1897), M. Jeanselme concluait ainsi :

« Voici comment on peut concevoir, à l'heure actuelle, le mécanisme de production de ce diabète :

1° La destruction des hématies dans les capillaires des parenchymes est le premier phénomène morbide.

2° Pendant que l'hématolyse se poursuit, le pigment ocre se porte vers les épithéliums sécréteurs. Mais le fer emmagasiné dans les organes glandulaires n'est pas rejeté au dehors en proportion sensible. La bile, en particulier, n'en contient qu'une faible quantité.

3° Alors la sclérose se développe dans tous les organes surchargés de pigment.

Si à la sclérose hépatique (cirrhose hypertrophique pigmentée) s'associe une sclérose prononcée du pancréas, le diabète apparaît. Celui-ci n'est donc qu'un phénomène accessoire et inconstant. »

Ici se termine l'histoire pathologique du foie, que nous avions l'intention de rappeler. Il convient d'examiner maintenant quel parti les diverses théories pathogéniques du diabète ont tiré de ces enseignements, et de passer successivement en revue les multiples opinions des auteurs, avec les arguments qu'ils proposent et les objections qu'on leur fait.

CHAPITRE II

Le foie et la pathogénie du diabète sucré.

C'est à Claude Bernard que revient le mérite d'avoir élucidé le problème de la glycosoformation. C'est lui qui fit jouer à l'organe hépatique le rôle primordial dans cet acte physiologique. Le sucre vient du foie ; indispensable à la vie, il se fixe dans les éléments anatomiques et subit des transformations ; il sert ainsi à la réparation des tissus, qui l'utilisent pour les combustions, comme source de chaleur et de force.

Pour démontrer que le foie est bien l'organe formateur du sucre, Cl. Bernard procéda à l'examen chimique du sang de la veine porte et du sang de la veine cave inférieure au-dessus des veines sus-hépatiques, et il trouva ainsi que le sang de la veine porte ne contient aucune trace d'un corps réducteur qui existe au contraire en abondance dans le sang des veines sus-hépatiques. L'expérience du foie lavé établit d'une manière évidente que ce viscère fabrique du sucre par lui-même ; si on extirpe le foie d'un animal et qu'on fasse passer par ses vaisseaux un courant d'eau jusqu'à ce que l'eau qui en sort ne contienne plus de sucre et qu'on répète l'expérience vingt-quatre heures après, on constate que l'eau de lavage contient de nouveau du sucre ; c'est que pendant ces 24 heures la matière glycogène des cellules s'est transformée en sucre ; enfin le sang des gre-

nouilles auxquelles Moleschott avait extirpé le foie ne contenait pas de traces de sucre. Il faut de plus savoir que le glycogène ainsi que le sucre peuvent disparaître rapidement après la mort.

Ces expériences, jointes à celles de Schiff et de Langendorff, montrent suffisamment que le foie est l'organe essentiellement formateur du sucre. Est-il le seul? l'administration de phloridzine produit chez des chiens, nourris exclusivement de viandes, une glycosurie proportionnelle à la dose; cette glycosurie commence au bout de quelques heures pour se prolonger deux ou trois jours; elle est indépendante de l'alimentation et n'augmente pas quand aux albuminoïdes on ajoute des substances amylacées. Chez le chien en inanition depuis 18 jours, dont le foie et les muscles ne renferment par suite plus de glycogène, la phloridzine a produit la glycosurie; elle a également causé le même phénomène chez les oiseaux après extirpation du foie (Mering). Cette glycosurie est probablement d'origine rénale.

Cl. Bernard a montré que le sucre éliminé par le foie ne provient pas d'une alimentation féculente seule, qu'il n'est pas davantage un effet d'accumulation, puisque ce sucre disparaît de l'organe avec une grande rapidité; on n'en constate bientôt plus la présence, lorsqu'on a soumis l'animal à quelque expérience ayant pour but de supprimer la fonction glycogénique du foie, telle que la section des pneumo-gastriques, le vernissage de la peau, la réfrigération de l'animal.

La matière glycogène tire son origine des produits de la digestion portés au foie par la veine porte, puisque l'ina-

nition la fait disparaître. Elle se constitue surtout aux dépens des matières amylacées et sucrées, sans que ces dernières favorisent la formation du glycogène ; seulement la glycose, qui résulte de l'élaboration des féculents par la salive et le sucre pancréatique et du sucre par l'action du ferment inversif contenu dans le suc intestinal, se transforme dans le foie en matière glycogène ou amidon animal. Le foie arrête à ce moment les matières sucrées et en les transformant en glycogène les rend peu à peu à la circulation par les veines sus-hépatiques sous forme de glycose. Si, en effet, on vient à lier la veine porte, le sang de cette veine passe en partie par les voies collatérales et y déverse le sucre qu'il renferme ; on le retrouve dans les urines. Le même fait s'observe lorsqu'on injecte directement une solution de glycose dans une veine et si, pour une raison pathologique, la veine porte vient à être obstruée en partie, le sang qu'elle contient, comme dans le cas de ligature, rendra à la circulation générale les principes sucrés venus de la digestion. Alors on observera la glycosurie alimentaire signalée dans la cirrhose hépatique et aussi dans les cas où les fonctions de la cellule hépatique sont gravement compromises.

Nous venons de voir une des principales sources de la substance glycogène ; mais il y en a encore d'autres. En effet lorsque le glycogène a complètement disparu chez un animal privé d'aliments le sang continue à renfermer du sucre qui ne peut évidemment venir que des matières albuminoïdes ou grasses en réserve. Il est prouvé que les *hydrocarbures* ne sont pas les seuls à fournir du sucre, que celui-ci peut être fabriqué aux dépens des *substances*

grasses et *albuminoïdes* reprises et utilisées par la cellule hépatique ; ces substances d'ordre quaternaire sont capables d'entretenir la glycémie normale pendant un mois environ chez un animal en abstinence.

Chez l'homme la glycoso-formation se fait aux dépens des mêmes matériaux ; nous trouvons en première ligne les hydrocarbures qui subissent le plus aisément la transformation glycosique, ce qui explique l'augmentation de la glycosurie, chez un diabétique à la suite d'une alimentation sucrée ou féculente, tandis qu'elle diminue sous l'influence d'une alimentation exclusivement azotée, en raison de la difficulté qu'ont les matières quaternaires à subir la transformation glycosique. C'est là dans son ensemble ce que l'on appelle la nutrition directe du foie. Mais il y a aussi une nutrition indirecte se faisant aux dépens des réserves alimentaires antérieurement emmagasinées dans les tissus et les organes, réserves se composant essentiellement d'hydrocarbures, de matières grasses, de substances albuminoïdes, de glycogène. On peut admettre en thèse générale que la totalité du glycogène de l'économie ne peut assurer la glycémie normale beaucoup plus d'un jour.

La transformation de la matière glycogène en sucre s'opérerait au moyen d'un ferment albuminoïde, sorte de diastase hépatique, soluble dans l'eau, précipitable par l'alcool. Dastre n'admet pas ce ferment ; il semble exister pour Kaufmann qui a constaté que chez le chat, le porc, le mouton et le bœuf, la bile a la propriété saccharifiante (celle du chien n'a pas cette propriété) ; il en conclut que le foie doit contenir un ferment glycosique puisque sa sécrétion (la bile) en contient.

Le glycogène est livré par le foie au sang pour servir au fur et à mesure des besoins de la nutrition, puis un ferment spécial, qui existe dans le sang par altération de ce liquide (Schiff), par destruction des globules (Tiegel), par ralentissement de la formation de l'acide carbonique qui a une action inhibitoire sur le ferment saccharifiant (Ebstein, Pettenkofer, Voït), transforme le glycogène en glycose soit dans le sang, soit dans les poumons (Pavy), soit dans les muscles (Cl. Bernard).

Le sucre hépatique continuellement déversé dans le sang se trouve diversement utilisé. Une partie se fixe dans les tissus pour y subir de nouvelles métamorphoses et pour servir à leur réparation. On ignore le processus de ce phénomène. Dans quelques cas, pour les muscles par exemple, il est probable qu'elle repasse à l'état de glycogène ; elle pourrait se transformer en s'oxydant et, si l'alimentation est abondante, se transformer en matière adipeuse pour concourir à l'engraissement ; tel est au moins le résultat d'une alimentation riche en fécule. Une autre partie du sucre sert à la combustion, au fonctionnement des organes, à la contraction musculaire et devient agent de force et de chaleur. De même que le glycogène se transforme en sucre, de même le sucre peut repasser à l'état de glycogène (question d'hydratation ou de déshydratation).

En état d'équilibre vital, il y a chez l'homme environ 1 à 2 grammes de sucre par litre de sang ; c'est la *glycémie physiologique*. Le sucre est plus abondant dans le sang artériel que dans le sang veineux. Cl. Bernard a montré que, chez le chien, le sang d'une artère contient 1 gr. 30 de sucre par litre tandis que celui de la veine correspon-

dante n'en renferme que 0 gr. 90 ; il y a donc perte de sucre à travers le système capillaire général. Chez l'homme le sang veineux renfermerait 1 gr. 20 à 2 gr. 40 pour 1000, et par suite le sang artériel 1 gr. 73 à 3 gr. 46.

Suivant M. Bouchard ces chiffres seraient exagérés. Cet auteur admet que 1 kilogramme de sang artériel perd 0 gr. 20 de sucre au minimum en devenant veineux, d'où le calcul suivant : dans une révolution le sang total d'un homme de 65 kilogrammes perdra 1 gramme de sucre puisque le sang forme le treizième du poids du corps, or il y a 1850 révolutions sanguines en 24 heures, donc ce liquide perd au moins 1850 grammes de sucre dans un nycthémère ; comme la totalité de l'oxygène absorbé par l'homme (850 gr.) ne peut brûler que 800 grammes de sucre environ, il en reste au minimum 1050 grammes qui ne sont pas brûlés, qui sont par conséquent assimilés après diverses métamorphoses.

La glycémie normale résulte de l'équilibre existant dans l'économie entre l'apport et la dépense des principes sucrés. Quand cet équilibre est rompu, quand il y a trop de sucre fabriqué ou pas assez de sucre utilisé, il en résulte une accumulation dans le sang : c'est l'hyperglycémie avec toutes ses conséquences, et, si le sucre atteint ou dépasse le chiffre de 3 grammes (Cl. Bernard) par litre, il passe dans les urines qui n'en renferment pas à l'état normal.

Il y aura trop de sucre fabriqué si le foie, par une suractivité fonctionnelle, élabore une trop grande quantité de glycogène ou si les tissus de l'économie par une désassimilation exagérée fournissent un excès de matériaux à gly-

cogène ; il n'y aura pas assez de sucre utilisé si l'assimilation des principes sucrés est déviée de son vrai but ou si la consommation devient insuffisante.

La théorie hépatique du diabète est fondée sur la fonction glycogénique normale du foie. Elle peut être ainsi résumée : cet organe a pour fonction d'arrêter la glycose qu'il emmagasine et transforme dans ses cellules en une substance appelée glycogène ; le rôle du foie n'est d'ailleurs pas limité à son action sur les glycoses car il peut fabriquer des glycogènes aux dépens des matières azotées ; le glycogène est ensuite livré par lui au sang pour servir au fur et à mesure des besoins de la nutrition ; un ferment spécial qui existe dans le sang transforme le glycogène en glycose, soit dans le sang, soit dans les poumons, soit dans les muscles. Dans le diabète la fonction glycogénique du foie est exagérée ; cet organe livre au sang une quantité de sucre qui dépasse les besoins de la nutrition normale ; l'hyperglycémie qui en résulte a pour conséquence la glycosurie.

Telle est la théorie qu'admit Cl. Bernard. Au succès qu'elle obtint lors de son apparition firent bientôt place la critique et l'oubli. C'est M. Glénard qui la sortit de l'ombre tout récemment et la défend avec conviction.

Basée sur les constatations cliniques nombreuses, au moyen de son procédé *du pouce*, que nous avons déjà rapporté, sa théorie hépatique du diabète comprend, dans son exposé, trois points essentiels :

Altération objective du foie chez les diabétiques ;

Existence d'un diabète alcoolique hépatique ;

Existence d'une diathèse hépatique.

On se rappelle que M. Glénard a trouvé le foie malade dans 60 à 70 0/0 des cas de diabète qu'il a examinés. En comparant les observations relatives aux diabétiques (hommes, femmes), alcooliques et lithiasiques, il a résumé sa conception dans les formules suivantes (*Revue des maladies de la nutrition*, 1895).

1° Le foie des diabétiques est le siège d'un processus évolutif constant et les variations objectives observées chez les diabétiques ne sont que les phases de ce processus.

2° Parmi les phases d'évolution du foie dans le diabète il en est qui sont de véritables stades d'arrêt du processus, ce sont : l'hypertrophie monolobaire droite rénitente et indolente ; l'hypertrophie bilobaire des lobes droit et carré, rénitente ou souple et indolente ; le foie à ressaut; le foie déformé ; l'hypertrophie totale, rénitente, indolente.

3° L'évolution du processus hépatique dans le diabète, appréciée par la mutation des caractères objectifs de forme, de densité et de sensibilité du foie, peut présenter une allure tantôt d'aggravation, tantôt d'amélioration ; pourtant la tendance la plus générale est vers l'amélioration.

4° Lorsque le processus hépatique hypertrophique du diabète s'est traduit par des signes objectifs à la palpation, le foie ne recouvre plus jamais son intégrité objective ; il existe toujours une limite à sa régression et cette limite se traduit par une anomalie objective du lobe droit.

5° L'étude des variétés du foie, des localisations simul-

tanées d'un caractère différent dans un même foie et de l'évolution dans cet organe des caractères objectifs, conduit à admettre, tout au moins pour le diabète, l'indépendance réciproque des trois lobes vis-à-vis du processus pathologique.

Le lobe carré est le plus instable dans ses lésions, le droit le plus stable. Le lobe droit est non seulement le plus stable, mais en même temps le seul lobe du foie qui ne soit jamais restitué ad integrum.

6° L'objectivité du ressaut est le stigmate, le relief d'une affection hypertrophique ancienne du foie et implique une susceptibilité, une vulnérabilité anormales de cet organe. Le foie déformé a une signification analogue à celle du foie à ressaut.

7° La sensibilité de la région hépatique, même sans caractères anormaux de rénitence ou de matité a son siège dans le foie.

8° Il n'existe pas de variété objective du foie qui soit caractéristique du diabète et le distingue à la fois de l'alcoolisme et de la lithiase biliaire. C'est surtout par le mode d'évolution et par la prédilection, sans doute liée au mode d'évolution, pour telle ou telle variété de localisation ou de caractères que se distinguent ces trois maladies.

9° Dans ces trois maladies, l'affection hépatique débute toujours par le lobe carré.

10° La parenté du diabète avec l'alcoolisme et la lithiase biliaire est manifeste non seulement par des caractères communs de leur détermination sur le foie, mais encore par l'existence de variétés objectives qui sont exclusives,

d'un côté au diabète et à la lithiase biliaire, de l'autre au diabète et à l'alcoolisme.

On comprend que cette théorie, à cause de sa nature et de sa nouveauté, a rencontré de nombreux contradicteurs. Ils font observer que le foie a souvent été trouvé normal, que les lésions les plus variées ont été signalées ; qu'il s'agit peut-être d'une simple coïncidence, et qu'enfin il est permis de penser que ces altérations signalées sont purement des complications secondaires.

Il est difficile de souscrire à toutes ces assertions. Les observations de nombre de diabètes font à peine mention de l'état du foie, et, plus souvent encore, il est manifeste que la palpation n'en a pas été faite ; les statistiques sont donc sujettes à de grandes causes d'erreur.

La variabilité des lésions ne comporte pas l'absence de relations entre le diabète et ces lésions. N'y a-t-il pas d'ailleurs des formes cliniques différentes du diabète, et ces formes ne sauraient-elles répondre à des altérations hépatiques aussi différentes ?

Certains faits plaident aussi contre l'hypothèse de simples coïncidences entre ces affections : la constatation de lésions hépatiques constantes dans le diabète bronzé, le rôle qui semble dévolu à la cellule hépatique dans les phases successives de cette maladie si complexe, ne sont-ils pas arguments de quelque valeur en faveur d'une interprétation hépatique ?

Plus sérieuse est l'objection qui veut faire de ces manifestations multiples des lésions simplement secondaires d'un diabète primitif. La thèse de Boix sur les cirrhoses dyspeptiques permet de penser que, dans un certain nom-

bre de cas, la cirrhose du diabétique pourrait aisément rentrer dans ce groupe. Le diabétique, gros mangeur, peut produire, sous l'influence de cette suralimentation, une hypertrophie de son foie, peut-être même une cirrhose. Des observations soigneusement recueillies sur la chronologie des accidents, sur les commémoratifs du malade, sur son état gastro-intestinal, jetteraient une lumière des plus vives sur une question si peu terminée.

L'existence d'*un diabète hépatique alcoolique*, deuxième conception de Glénard, se base sur cette double constatation.

La proportion des diabétiques chez lesquels on trouve commé antécédent exclusif des excès alcooliques n'est pas inférieure à 27,7 0/0 (65 cas sur 234).

Chez la plupart de ces malades, on constate l'existence d'une maladie du foie ayant précédé de longue date l'éclosion du diabète et causée par les excès alcooliques, telles que congestion du foie,colique hépatique, pituite,etc. « La pituite, dit M. Glénard, s'accompagne toujours de tuméfaction et d'hyperesthésie du foie. » Ces altérations hépatiques du diabète alcoolique représentent la « précirrhose » de cet auteur.

L'*existence d'une diathèse hépatique* repose enfin sur les faits suivants :

« Dans toutes les maladies de la nutrition, y compris le diabète, on trouve des signes objectifs anormaux du côté du foie, dans la proportion de 70 à 80 0/0 des cas.

« Dans l'immense majorité des faits, on retrouve soit ces maladies de la nutrition dans les anamnestiques des malades, soit encore une des affections suivantes qui retentissent directement sur le foie : puerpéralité, écarts de régime, toxiques, agents infectieux.

« De même qu'il y a un diabète hépatique alcoolique, de même il y a un diabète hépatique paludéen, puerpéral, nerveux, etc. L'hépatisme en est le fond commun, mais il y a autant de variétés d'hépatisme qu'il y a de causes premières de diathèse hépatique. »

A l'appui de cette théorie, viennent enfin les recherches récentes de MM. Gilbert, Carnot, Achard et Weil.

MM. Gilbert et Weil ont constaté chez deux diabétiques des signes nombreux d'insuffisance hépatique. « Nos deux malades possédaient, disent-ils, outre la glycosurie digestive spontanée ou provoquée, un gros foie, de l'urobilinurie, de l'hypoazoturie, tous les signes enfin de l'insuffisance hépatique ; de plus, leurs urines contenaient de l'indican.

Une monographie toute récente de MM. Gilbert et Carnot, sur l'opothérapie en général, traite assez longuement de l'opothérapie spéciale dans les affections du foie.

Au nombre de leurs constatations, ils rapportent qu'à l'état normal, si l'on injecte dans le sang une certaine quantité de glycose, le rapport de la partie conservée au sucre total absorbé est en moyenne de 55 à 60 0/0 ; le rapport d'élimination est donc de 40 à 45 0/0. Après absorption d'*extrait hépatique*, ce rapport d'élimination est abaissé très sensiblement. « En d'autres termes, l'organisme offre, après opothérapie hépatique, une capacité plus grande pour le sucre. »

Les résultats obtenus par cette médication dans le diabète sucré ont été vraiment satisfaisants. La preuve la plus manifeste en est dans ces conclusions des deux auteurs :

« Le traitement a été surtout employé par nous dans le

« diabète sucré. Sans que l'on puisse encore préciser les « rapports du diabète et de l'état du foie, on est en droit « d'affirmer l'existence de diabètes franchement hépati- « ques, et de suspecter, dans beaucoup d'autres cas, l'in- « tégrité des fonctions du foie. »

Signalons encore cette conclusion de la thèse de Lamoureux (1898) sur l'*opothérapie hépatique dans le diabète sucré* :

« L'extrait hépatique a une action directe, élective, sur la cellule du foie. Il agit manifestement sur les diabètes d'intensité moyenne. »

Idem, Hillemand, *Organothérapie*, 1899.

Théories où le foie n'est rien et théories mixtes.

Nous avons essayé dans le paragraphe précédent de résumer la question du diabète sucré dans ses rapports directs avec le foie et de faire ressortir la valeur de l'*hépatisme*. Notre étude serait incomplète et ne nous permettrait pas d'arriver à des conclusions raisonnées, si nous laissions dans l'ombre les théories dans lesquelles le rôle du foie n'est rien ou bien est mixte. Si, pour employer une expression analogue à celle de M. Bouchard, nous voulons « sortir de l'ornière hépatique », nous nous trouvons en présence de théories que cet éminent professeur, il y a quelques années, estimait déjà s'élever au chiffre de vingt-sept. Faire l'exposé puis la critique de chacune d'elles dépasserait le but de notre travail, c'est pourquoi nous nous bornerons à une esquisse des plus importantes, sans autre-

ment nous attacher à distinguer d'ailleurs la glycosurie du diabète proprement dit, la différence n'étant pour beaucoup d'auteurs qu'une question de degré et de persistance.

Vices de la désassimilation des tissus.

Théorie dite du ralentissement de la nutrition (Bouchard).

Suivant M. Bouchard (*Semaine médicale* du 4 mai 1898) :

a) *Tout le sucre vient du foie*, seul organe où le sang qui sort est plus riche en sucre que le sang qui entre. Partout les artères contiennent plus de sucre que les veines, sauf dans la veine cave entre le foie et le cœur droit, parce que le sucre, fabriqué par le foie, est au fur et à mesure emporté par le sang, jeté dans la veine cave, ce qui l'empêche de s'accumuler dans le viscère. Après la mort, le foie se trouve être le seul organe où l'on constate la présence et l'accumulation croissante du sucre.

b) *Tout le sucre de l'économie est fourni par le glycogène du foie*, sauf dans les cas d'obstruction de la veine porte ou de destruction des cellules hépatiques, car le sucre alimentaire venant de l'intestin peut alors passer directement en nature dans la circulation générale.

c) *Tout le glycogène du foie provient des hydrates de carbone alimentaires ou du dédoublement de l'albumine.* Le sucre fabriqué dans le foie au moyen de ces éléments est transporté par le sang dans les tissus. Dans les muscles, il se fixe de nouveau à l'état de glycogène et n'en sort jamais à l'état de sucre, mais il y subit d'autres transformations pour donner énergie et chaleur, afin de permettre le travail musculaire. Dans les autres tissus et

spécialement les glandes il se brûle suivant les besoins de fonctionnement et de calorification. Si les nécessités de l'organisme ne réclament pas son oxydation totale, la partie non employée perd de l'eau, de l'acide carbonique et forme de la graisse, réservoir d'énergie et de chaleur pour l'avenir. Si la graisse ne peut s'effectuer proportionnellement à l'apport du sucre produit ou si la combustion du sucre est directement et suffisamment entravée, il se produit de l'hyperglycémie.

d) Il n'y a pas d'autre sucre dans l'organisme et il n'y a pas d'autre origine du sucre que le foie, sauf une quantité absolument négligeable de glycose provenant de la graisse. M. Bouchard a trouvé, après de nombreuses expériences, que la perte moyenne et normale de sucre pour un homme du poids de 65 kilogrammes serait en vingt-quatre heures de 370 grammes, et il a cherché, ce qui est beaucoup plus important au point de vue du diabète, quelle quantité de sucre les tissus seraient en réalité capables de détruire, ce qu'il appelle « l'avidité des tissus pour le sucre ». Pour qu'il y ait accumulation dans le sang, hyperglycémie, il faut que le sucre ingéré ou produit dépasse le chiffre que « l'économie est capable de consommer en plus de ce qu'elle consomme normalement », soit en moyenne 2 gr. 50 à 3 grammes par kilogramme de sang tandis que la glycémie normale s'élève de 1 gramme à 2 grammes seulement. C'est alors qu'intervient la glycosurie, comme soupape de sûreté de la glycémie. Il a notamment expérimenté sur un jeune homme de 17 ans qu'il a soumis pendant cinq jours à un régime spécial, lui faisant absorber 600 grammes de sucre en 24 heures. Ce sujet, en régime normal consommait

7 gr. 20 de sucre et en détruisait par nycthémère 365 grammes, tandis qu'en état d'expérience il a mis à la disposition de l'organisme dans le même temps 668 gr. 30 de sucre, composé tant du sucre ingéré que de celui produit par l'élaboration de l'albumine. Cependant il n'y a pas eu pendant tout ce temps élimination de sucre par les urines, mais le foie avait augmenté de volume, fait très important à relever, au point de dépasser de deux travers de doigt le rebord costal. Cet organe a mis quatre jours, après la cessation de l'expérience, à reprendre son volume normal. Ce qui démontre à la fois la quantité considérable de sucre qui peut disparaître avant l'apparition de la glycosurie et que l'effort produit par le foie, en tant qu'organe de fabrication et de réserve, se traduit par une modification sinon histologique au moins d'état extérieur, appréciable et réelle.

e) La glycosurie diabétique ne dépend pas de l'excès de sucre produit. Par nycthémère, le sucre urinaire peut s'élever, suivant Dickinson, à 1500 grammes, ce qui, en ajoutant la quantité correspondante à l'*avidité des tissus* amènerait à plus de 2000 grammes de sucre, soit consommés, soit éliminés, c'est-à-dire formés ou introduits, en 24 heures, et, comme conséquence, à un apport nécessaire et énorme d'éléments nutritifs, notamment d'hydrates de carbone. Supprimant les hydrates de carbone, admettant alors pour l'avidité des tissus la dose faible de 500 grammes de sucre et pour l'élimination par les urines 100 grammes seulement de cette substance, M. Bouchard soutient qu'il faudrait 6 kilogrammes de graisse par jour ou 1075 grammes d'albumine, ce qui amènerait une polypha-

gie, une autophagie et une azoturie d'une telle importance qu'elles n'ont jamais été constatées.

f) Par suite, *la glycosurie diabétique s'explique par la diminution de la destruction du sucre.* Un sujet, en régime normal, ne verra pas apparaître de sucre dans les urines tant que l'avidité des tissus sera supérieure à la consommation journalière. Si ces deux quantités deviennent égales, il y aura glycosurie passagère après les repas. Mais il y aura, au contraire, glycosurie continue si, le régime alimentaire n'étant pas modifié, l'avidité des tissus est inférieure à la consommation normale. La suppression, dans le régime, de tous les hydrates de carbone fera cesser la glycosurie jusqu'au moment où cette avidité sera devenue inférieure à l'élaboration de l'albumine, d'où glycosurie permanente quelle que soit alors la rigueur de la diététique. Le vice de nutrition aura donc pu s'accroître insidieusement jusqu'à cette époque. Mais alors l'organisme, pour fournir le combustible et les calories, devra les emprunter à la graisse ou l'albumine, soit par voie d'alimentation exagérée, soit par ses propres tissus.

Autres théories résultant du même vice. — L'alcalinité du sang diminue, dit Miahle, parce que la proportion des acides augmente (suppression de la sueur, rétention des acides gras). Le sang n'est jamais vraiment acide dans le sens propre du mot (Charrin), l'explication pèche par excès de précision (Bouchard).

La variation ou l'absence d'un ferment empêche ou ralentit les oxydations et l'assimilation du sucre qui s'accumule dans le sang, les tissus (Bence Jones, Schultzen, Lépine, Schiff, Siégen). La présence d'un produit toxique em-

pêche l'utilisation du sucre (Leo). Nous étudierons cette question du ferment à propos du pancréas.

Le sérum du sang se compose d'albuminoïdes, lesquels ne sont eux-mêmes qu'une combinaison, en proportions diverses, d'hydrocarbone, de corps gras et de cyanate d'ammoniaque (H. Arnaud), destinés aux tissus. Qu'une circonstance quelconque vienne jeter le trouble dans ces combinaisons, l'utilisation par les tissus devient elle-même anormale. L'insuffisance d'assimilation des hydrocarbones amène la glycosurie, des corps gras la polysarcie, du cyanate d'ammoniaque l'hyperazoturie, des albumines l'albuminurie dyscrasique. Suivant Munson, le diabète est le résultat de la diminution de destruction du sucre issu de l'albumine du corps en même temps que de la destruction excessive de l'albumine.

Le ralentissement des échanges pulmonaires, causé par des troubles respiratoires (anesthésiques, etc.), amenait, pour Pettenkofer et Voït, la présence d'un excès d'acide carbonique, par suite diminution d'utilisation de l'oxygène par les tissus, défaut d'oxydation du sucre et diabète. Mais les variations du champ de l'hématose ne sont pas toujours dans le rapport voulu par cette conception (Charrin). La glycose des diabétiques atteints de phtisie ou de pneumonie diminue alors que la diminution de l'hématose devrait au contraire la faire augmenter. D'ailleurs Pettenkofer et Voït ont rectifié eux-mêmes leurs premières conclusions et ont trouvé que chez les diabétiques les quantités absolues de l'oxygène consommé et de l'acide carbonique produit sont dans un rapport voisin de la normale, le quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O^2O^2}$ varie peu.

Enfin M. Jaccoud pense que le sucre formé dans les tissus ou introduit dans l'organisme n'est pas assimilé par les tissus.

Hypersécrétion du sucre par exagération de la désassimilation. — M. Lécorché estime que le diabète peut avoir pour cause une désassimilation trop rapide de la matière azotée, qui, absorbant la plus grande partie de l'oxygène pour suffire à son oxydation, n'en laisse plus en quantité suffisante pour brûler le sucre, d'où hyperglycémie et glycosurie.

Viennent ensuite les théories musculaires. Suivant Hupper, l'urée et le sucre sont produits en excès par un vice de désassimilation résidant dans les muscles et occasionnent à la fin l'azoturie et la glycosurie. Pour Zimmer, puisque l'on trouve dans les muscles à la fois sucre, ferment et glycogène, on peut admettre que la présence du premier facteur n'est dû qu'à l'action réciproque des deux autres en face d'une certaine quantité d'eau. Cette opinion pouvait expliquer la déshydratation des tissus diabétiques, s'il n'était pas démontré (Bouchard) que cette déshydratation est l'état constant des muscles dans le diabète.

M. le professeur Robin a édifié toute une thérapeutique sur la théorie de l'accélération de la nutrition. « Il y a, chez ces malades, une exagération de tous les actes chimiques de la nutrition générale et je crois avoir établi qu'il existe, en outre, une suractivité spéciale de certains organes, au premier rang desquels figurent le foie et le système nerveux. » En effet, dit-il, la désassimilation totale est augmentée, spécialement la désassimilation azotée et, par suite, il existe de l'azoturie. Le diabétique consomme plus de ma-

tériaux azotés que l'homme bien portant et il consume ces matériaux mieux qu'un organisme normal, car le coefficient d'oxydation ou d'utilisation azotée est supérieur au chiffre normal. D'autre part, il oxyde, avec au moins autant d'énergie que l'homme sain, les matériaux organiques non azotés (acide lactique, benzol, soufre, phosphore, etc.). Suivant Quincke, le sang contiendrait plus d'oxyhémoglobine et, contrairement aux expériences de Pettenkofer et Voït, l'urée, l'oxygène consommé et l'acide carbonique expiré augmentent sensiblement (Quinquaud, A. Robin, Binet). Enfin, les synthèses dépassent la normale, car l'acide sulfurique conjugué et l'acide hippurique sont accrus.

Cette théorie est loin d'être acceptée par la majorité des auteurs.

M. Bouchard, dans le travail précité (*Semaine médicale* du 4 mai 1898), voulant, pour justifier sa conception, répondre par avance à certaines objections, a fait implicitement le procès à la théorie pulmonaire et à celle du diabète par accélération de la nutrition.

1° La seconde série d'expériences de Pettenkofer et Voït a démontré que chez les diabétiques, le quotient respiratoire $\frac{CO^2}{O}$ est voisin de la normale alors que, suivant la théorie du diabète par ralentissement de la nutrition, il devrait toujours en différer, puisqu'il y a toujours diminution de la consommation d'oxygène et de formation d'acide carbonique, le sucre urinaire étant celui qui aurait dû être utilisé.

2° L'élévation du chiffre de l'urée démontre précisément la valeur de la conception de la genèse de la maladie par

accélération de la désassimilation et vient à l'encontre de l'hypothèse de M. Bouchard.

Ce savant auteur réfute ces deux objections au moyen d'une expérience faite sur un homme de cinquante-neuf ans, soumis pendant sept jours à un régime spécial, dans un milieu et un état d'immobilité fournissant le minimum de dépenses.

Après avoir établi la quantité d'oxygène consommé, d'acide carbonique produit, de calories dégagées, l'azote urinaire total et le quotient respiratoire par nycthémère, il a renouvelé les mêmes calculs en prenant l'hypothèse où l'organisme est devenu incapable de détruire le sucre. Enfin, il a cherché la quantité de graisse, puis la quantité d'albumine séparément nécessaires pour regagner les calories perdues.

Ses conclusions, à la suite de ces intéressantes recherches, sont les suivantes :

« Quand l'homme cesse d'être normal en perdant sa « puissance de destruction du sucre, mais, quand, par « suite d'une nécessité qui s'impose, il remplace les hy- « drates de carbone devenus inutiles et même nuisibles « par d'autres substances capables de lui rendre l'énergie « manquante ;

« Si la graisse sert à compléter son alimentation, la gly- « cosurie diminue, l'oxygène consommé est sensiblement « augmenté, l'acide carbonique est un peu abaissé, le « quotient respiratoire est un peu plus faible, l'azote uri- « naire n'est pas changé ;

« Si c'est l'albumine qui fait le complément, la glycosu- « rie augmente, l'oxygène consommé et l'acide carbonique

« éliminé diminuent, le quotient respiratoire s'abaisse, le « chiffre de l'azote urinaire s'élève.

« Dire que ma théorie est fausse parce qu'elle suppose « un abaissement du chiffre de l'oxygène consommé et de « l'acide carbonique formé, ou encore parce qu'elle n'expli- « que pas l'azoturie de certains diabètes, c'est méconnaî- « tre ce fait de la compensation nécessaire apportée soit « par la polyphagie, soit par l'autophagie à la mise en li- « berté des calories que le sucre ne fournit plus. »

Il termine cette communication magistrale par *la démonstration directe du ralentissement de la nutrition dans le diabète.* Après expérience sur une femme de 48 ans, diabétique, il établit que la consommation la plus forte de sucre qu'elle pût faire par nycthémère, dans les conditions d'activité et de température où elle se trouvait, puisqu'elle laissait échapper le sucre qu'elle ne pouvait pas utiliser, s'élevait à 1 gr. 34 par kilogramme corporel et à 9 gr. 72 par kilogramme d'albumine fixe. Il a déjà démontré que chez un jeune homme de 17 ans, non diabétique, la consommation par 24 heures était au maximum de 13 gr. 20 par kilogramme corporel et de 93 gr. 30 par kilogramme d'albumine fixe ; que chez un homme de 40 ans, non diabétique, qu'on peut mieux comparer à cette femme, le maximum de la consommation possible était de 9 gr. 10 par kilogramme corporel, de 61 gr. 50 par kilogramme d'albumine fixe,il en conclut que *l'avidité des tissus* chez cette femme diabétique est environ 6 fois plus faible que chez l'individu normal. Son activité glycolitique est de $\frac{9,73}{61,5} = 0,16$. M. Bouchard a trouvé chez d'autres dia-

bétiques les chiffres 0,19, 0,51, 0,10, 0,14, 0,42, 0,05 ; tous inférieurs à l'unité, qui correspond à la normale, donc « *la démonstration directe du ralentissement de la nutrition dans le diabète est faite* ».

Théorie gastro-intestinale. — Suivant Bouchardat, Griesinger, Cantani, Lécorché, Robin, des glycosuries surviennent par suite de l'abus des aliments féculents ou sucrés. D'abord passagères, ces glycosuries deviennent permanentes par un fonctionnement exagéré et répété de la cellule hépatique qui peut à la longue mettre en branle le système nerveux et créer le diabète vrai, c'est-à-dire l'excitation continue (A. Robin). Selon Le Gendre, au contraire, l'abus des fécules et du sucre ne causerait pas même de glycosurie transitoire, *tant que la fonction du foie n'est pas altérée* et que le tube digestif est normal.

Un tube digestif malade pouvait, suivant Rollo et Bouchardat, provoquer un accroissement considérable du sucre dans le sang, soit par transformation trop rapide de certains aliments en sucre, soit par le ralentissement de la transformation du sucre en acide lactique. Mais cette conception n'est plus acceptée. Nous sommes ainsi amené à une annexe du tube digestif, le pancréas, dont le rôle dans la pathogénie du diabète soulève encore d'ardentes discussions.

Théorie pancréatique. — Le pancréas, au point de vue embryologique, peut être regardé comme l'homologue du foie. Il provient comme lui d'un bourgeon de l'anse duodénale ; chez certains animaux, même, il n'est figuré que par des glandes aberrantes longeant le foie (Laguesse, Degouy). Ces rapports entre ces viscères devaient attirer de

bonne heure les regards des physiologistes et des cliniciens. Bouchardat, après Chopart et Bright, appelait l'attention du monde médical sur l'état pathogénique du pancréas dans le diabète ; Frerichs, Harley, Hartsen, Recklinghausen, Fles, Klebs, Hartrach, Cantani, Friedreich, Haas, Lécorché, Seegen, Lancereaux, Bouisson, etc., relevaient des altérations pancréatiques au décès des diabétiques. En 1877, M. Lancereaux créa le diabète maigre ou pancréatique, type autonome et vulgarisa sa conception par la thèse de Lapierre.

Mackensie, Hanseman, Lannois et Lemoine, Kashara multiplièrent l'étude des lésions du viscère, atrophie simple, pancréatite interstitielle. Le mécanisme pathogénique fut établi par les célèbres expériences de V. Mering et Minkowski, confirmées bientôt par Lépine, Hédon, Gley, Thiroloix, etc... Il fut démontré par les travaux de ces auteurs que l'*ablation totale* du pancréas amène un véritable diabète avec cachexie et mort rapide, que l'ablation partielle ou la greffe de portion de cet organe, n'amène pas ou empêche la production de la maladie, que l'enlèvement de ces greffes ou la ligature des vaisseaux la rétablit immédiatement, tandis que la ligature des canaux excréteurs ne produit aucun effet glycosurique.

Ces résultats fournirent la preuve de l'existence d'une sécrétion interne. Renaut de Lyon, après examens histologiques, admit que le pancréas était bien une glande vasculaire sanguine avec cellules à double action, symétriquement ordonnées de façon que le pôle interne fournissait le sucre pancréatique aux canaux excréteurs, tandis que

le pôle externe, au contraire, abandonnait la sécrétion interne aux vaisseaux sanguins et lymphatiques.

Comment agit cette sécrétion ?

On a supposé qu'elle détruisait une substance nocive qui produirait le diabète. V. Mering et Minkowski, Hédon ont montré que la transfusion du sang d'un animal diabétique soit à un animal sain soit à un animal diabétique reste sans effet toxique, ce qui prouve que le sang ne contient aucune substance nocive. Le pancréas fabrique-t-il au contraire un produit utile à l'économie puisque la suppression de la sécrétion interne donne en effet le diabète ? Dans cette hypothèse, si le sang et les tissus de l'animal malade contenaient un excès de ferment il y aurait augmentation du pouvoir saccharifiant, or Lépine et Barral, Kaufmann ont établi qu'il y avait au contraire diminution.

M. Lépine a cru, dès 1889, à l'existence dans cette sécrétion interne d'un ferment (glycolitique), ayant la propriété de détruire la glycose dans le sang normal, dont la suppression par disparition du pancréas amènerait l'hyperglycémie.

« Dans le diabète, dit-il, et en général dans les hyper-
« glycémies et glycosuries même transitoires, il y a dimi-
« nution du pouvoir glycolitique du sang. Celui-ci, dosé
« immédiatement après sa sortie du vaisseau, puis une se-
« conde fois au bout d'une heure, manifeste une perte de
« sucre si on l'a conservé à la température de 39° ; la perte
« chez le chien s'est montrée variable entre 20 0/0 et 40 0/0
« de la valeur initiale, le pouvoir glycolitique varie de
« 20 0/0 à 40 0/0 ; chez l'homme sain le pouvoir glycoli-
« tique serait de 25 0/0. »

Cet effet du sang normal serait dû à l'action du pancréas. Chez le chien en digestion, la lymphe du canal thoracique et le sang de la veine porte possèdent un pouvoir glycolitique bien plus considérable que le sang artériel ou veineux général. Ce ferment serait fixé presque en entier dans les globules. Si l'on centrifuge, en effet, le sang, le dépôt globulaire détruit le sucre. Si l'on y ajoute le sérum surnageant, on voit que ce liquide n'a pas la même propriété que les globules, et si l'on remplace ce liquide par de l'eau salée, cette dernière prend le pouvoir glycolitique. C'est particulièrement dans les globules blancs que réside le ferment, car on le trouve dans le chyle et les parties du sang centrifugé, qui sont les plus riches en leucocytes.

Suivant Arthus, le ferment est indépendant de la vie des globules ; il se produit dans le sang laqué, dans le sérum privé de globules, il est fixé fortement par la fibrine. Il se forme en dehors des vaisseaux, lorsque les éléments figurés s'altèrent et n'est qu'un phénomène cadavérique.

M. Lépine persiste néanmoins dans sa conception en la modifiant. Après sa communication en 1897, au Congrès de Moscou, il admet (*Lyon médical*, 18 avril 1899, Société de Biologie du 20 mai 1899), que le tissu du pancréas agit par lui-même, indépendamment de la sécrétion interne, peut-être en détruisant des substances empêchant la glycolise dans les tissus et il résume ainsi son opinion (*Le diabète et son traitement*, 1899) :

I. — *La diminution du pouvoir glycolitique des tissus*, élément primordial du diabète ainsi que le soutient depuis trente ans le professeur Bouchard, me paraît dépendre :

a) Chez les arthritiques d'un défaut originel d'activité du protoplasma ;

b) Dans le diabète nerveux, d'une excitation ou du défaut du frein normal de la glycolise.

c) Chez les sujets présentant des lésions du pancréas et peut-être chez d'autres, d'une insuffisance de la sécrétion interne ou de l'activité propre de cet organe.

II. — Outre la diminution de la glycolise, il existe chez certains diabétiques *une augmentation réelle de la production du sucre*, le plus souvent secondaire, par une réaction aveugle de l'organisme.

De ces différentes explications, il semble que l'on peut conclure que, puisque la suppression de la sécrétion interne du pancréas amène le diabète et puisque ce diabète dépend d'une suractivité du foie, cette sécrétion exerce nécessairement à l'état normal une influence modératrice sur la glycoso-formation intra-hépatique.

Théories nerveuses et pancréatico-hépatico-nerveuses. — Nous venons de voir que la sécrétion interne du pancréas joue vis-à-vis du rôle sécrétoire du foie une action modératrice. La fonction glycogénique de cet organe est-elle soumise à cette seule influence ? Le système nerveux, spécialement par ses centres qui tiennent sous leur dépendance la nutrition et les échanges (Charrin), n'intervient-il pas à son tour et ne peut-il amener des troubles dans l'élaboration du glycogène, en agissant soit directement sur le foie, soit indirectement par le pancréas ou tout autre organe ou système ? Les expériences de Claude Bernard démontraient *ab initio* l'affirmative. De nombreux savants ont entrepris l'étude de ces rapports qui leur a permis d'édifier

diverses théories d'autant plus intéressantes pour notre sujet qu'elles arrivent toutes, en définitive, à considérer plus ou moins directement le foie pour objectif, c'est pourquoi nous avons cru devoir en réserver l'exposé succinct pour la fin de notre travail.

Par son expérience de la piqûre du plancher du quatrième ventricule entre les origines du nerf acoustique et du nerf vague, Cl. Bernard a établi qu'une lésion nerveuse peut faire apparaître la glycosurie, premier symptôme du diabète. Schiff, Pavy, Laffont, Franck, Eckard, Cyon et Aladoff, Munk, Klebs, Filehne et d'autres ont produit le même phénomène par d'autres lésions du système nerveux, savoir : protubérance, pédoncules cérébraux, faisceaux antérieurs de la moelle depuis le bulbe jusqu'à la région lombaire, même les faisceaux postérieurs, les olives bulbaires, les couches optiques, la moelle cervicale, le vermis cérébelleux, la section du ganglion cervical supérieur, de l'inférieur, du thoracique supérieur, de la gaine formée par l'anneau de Vieussens autour de l'artère sous-clavière, du nerf sciatique, du plexus solaire, l'excitation du nerf dépresseur chez le lapin. Cl. Bernard, Arthaud et Butte, en France, ont obtenu le syndrome diabétique par l'irritation du pneumo-gastrique, enfin, l'hémorrhagie abondante a donné le même résultat. Les diabétiques ont présenté la plupart de ces lésions expérimentales : lésions bulbaires (Luys), lésions de la moelle épinière (Scharlau, Vogel), des pneumogastriques Nyman, Duben, Huss, Henrot, de Fleury), du grand sympathique (Duncan), les tumeurs de la pituitaire avec ou sans acromégalie (Lépine, Naunyn, Loeb, Rosenthal, etc.).

Quelques-unes de ces lésions ont pu être établies comme véritablement diabétogènes, c'est-à-dire primitives (Williamson).

Claude Bernard a montré que la section des nerfs splanchniques faite avant la piqûre du bulbe empêche celle-ci de causer la glycosurie ; d'autre part, l'irritation du bout central du pneumogastrique sectionné produit la glycosurie, tandis que celle du bout périphérique est indifférente. Il a conclu de ces expériences que la glycosurie était le résultat d'un réflexe ayant pour centre le bulbe, pour voie centrifuge la moelle cervico-dorsale et les nerfs splanchniques allant au foie, et pour voie centripète un nerf périphérique ou tout autre organe pouvant impressionner le même point.

Mais d'autres explications ont été cherchées.

Morat et Dufour ont cru trouver dans les grands splanchniques des fibres nerveuses agissant directement sur la cellule hépatique, véritables glycoso-formateurs, tandis qu'ils ont découvert au nerf vague une influence inhibitrice de la formation du glycogène s'exerçant directement sur le foie.

L'action du système nerveux s'exercerait-elle par l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs, dilatation des vaisseaux, accélération du cours du sang ? Langendorff opine pour la négative. Après une hémorrhagie abondante, la veine porte était liée, la circulation hépatique réduite au minimum et cependant la strychnine ne cessait pas de produire la glycosurie. L'origine du diabète serait, suivant Worms, due à une circulation active du foie mise en action par le système vaso-moteur propre de cet organe, lequel système est sous

l'influence directe ou réflexe d'une irritation de la moelle et de presque tous les centres nerveux, c'est pourquoi les médicaments qui enrayent l'hypergenèse nerveuse du sucre sont les seuls qui soient anti-diabétiques.

On peut aussi essayer d'interpréter par le trouble de la vascularisation l'expérience première de Cl. Bernard. Après l'opération, les vaisseaux du foie sont dilatés et gorgés de sang, de sorte que le diabète semble devoir être rapporté à des troubles de l'innervation vasculaire, d'autant plus que des centres nerveux se trouvent dans la même région. Il y aurait, dans ce cas, paralysie vasculaire du foie. Mais cette paralysie ne paraît pas due à la destruction d'un centre vaso-moteur, puisque le diabète n'est que temporaire ; la cause serait plutôt une excitation de nerfs vaso-dilatateurs analogues aux fibres de la corde du tympan qui dilatent les artères de la glande sous-maxillaire (Cl. Bernard).

Telle est l'opinion de Laffont basée sur ses propres expériences. Suivant cet auteur, la piqûre du plancher du quatrième ventricule agirait en irritant les centres vaso-dilatateurs du foie, et la disparition du diabète s'expliquerait par l'altération que ces centres subissent par l'hémorrhagie consécutive à la piqûre et la paralysie qui en est la conséquence.

Les nerfs vaso-dilatateurs, partant du bulbe, descendraient dans la moelle jusqu'à la hauteur de la première paire des nerfs dorsaux et sortiraient par les deux ou trois premières paires dorsales pour se jeter dans la chaîne sympathique et les nerfs splanchniques ; l'arrachement de ces nerfs empêche le diabète de se produire après la piqûre

du quatrième ventricule. Le diabète dû à l'excitation du dépresseur, du pneumogastrique, des nerfs sensitifs n'est qu'un diabète réflexe dû à l'excitation des centres vasodilatateurs. Picard a vu la glycosurie se produire par l'excitation du bout périphérique des nerfs qui se rendent au foie.

La congestion hépatique pourrait être considérée aujourd'hui, seulement comme effet de l'hyperglycogénie. La ligature de l'artère hépatique du chien (Arthaud et Butte) amène en aval de cette ligature (le foie) la disparition complète de la matière glycogène et en amont au contraire augmentation de la glycose. Du reste la congestion chez l'homme est rarement liée à la glycosurie.

Quant à la question de savoir comment la vascularisation plus grande du foie agit pour produire le diabète, il est assez difficile de se prononcer. On admet généralement que cette vascularisation favorise le contact du ferment, de la sécrétion interne du pancréas avec la substance glycogène.

Examinons maintenant les relations du système nerveux du pancréas et du foie.

Les premières expériences remontent à Cl. Bernard qui constata, sur le lapin, qu'après la section de la moelle entre la dernière vertèbre cervicale et la première dorsale, le sucre disparaissait du sang et du foie, tandis que la substance glycogène au contraire s'accumulait dans cet organe. J. Meyer dans des recherches récentes a repris cette question en se servant de lapins, soumis à l'inanition pour faire disparaître le glycogène du foie, et auxquels il faisait des injections intra-veineuses de glycose.

Il est arrivé aux résultats suivants :

1° La section de la moelle entre la 5e et la 6e vertèbre cervicale empêche la formation du glycogène dans le foie. 2° La section entre la dernière cervicale et la première dorsale augmente la production de glycogène dans le foie sans diminuer la proportion de sucre du sang. 3° La section entre la deuxième et la troisième vertèbre dorsale diminue la formation de la substance glycogène.

De leur côté Chauveau et Kaufmann se sont livrés à une série de recherches ayant pour but d'élucider le rôle du système nerveux, du pancréas et de l'histolyse dans leurs rapports avec le foie et qui leur ont permis de formuler à leur tour une pathogénie du diabète. Nous ne pouvons rapporter leurs nombreuses expériences sans augmenter considérablement la longueur de notre travail. Nous croyons pouvoir les résumer suffisamment en disant qu'elles ont eu pour objet :

I

1° Les effets produits sur la fonction glycémique par la section de la moelle épinière près de son union avec le bulbe rachidien.

2° Les effets de la piqûre du 4e ventricule comparés à ceux de la section de la moelle épinière près de son union avec le bulbe.

3° Le bulbe rachidien considéré comme centre fréno-sécréteur du foie.

4° Les effets produits par la section de la moelle épinière dans la région comprise entre la 4e paire cervicale et la 6e paire dorsale.

5° Les effets produits par la section de la moelle épinière dans la région comprise entre la 4e paire cervicale et les 6e ou 7e paires dorsales, quand cette section est suivie de la suppression du pancréas.

6° Effets produits par la même section quand elle est précédée de la suppression du pancréas.

7° Effets produits par la combinaison de la section bulbaire avec la suppression du pancréas.

II

Etude des mêmes effets par la combinaison de la section bulbaire avec la suppression du pancréas.

III

Examen des effets produits sur la fonction glycogénique par les sections bulbaire et prédorsale combinées.

IV

Examen du sang des animaux à jeun pour démontrer que le sang artériel est toujours un peu plus riche en sucre que le sang veineux de la circulation générale, que la destruction du sucre se fait par l'intermédiaire des capillaires dans les tissus et non dans le sang.

V

Expériences toutes favorables à l'hypothèse d'après laquelle le produit pancréatique, mélangé au sang, agit à la fois directement sur le foie (réseau capillaire intra-hépatique) et sur l'activité de la désintégration histolytique de l'ensemble des tissus organiques.

VI

Expériences pour établir que dans l'hyperglycémie deux activités fonctionnelles interviennent simultanément : la glycosoformation intra-hépatique et la résorption histolytique générale. En même temps que le foie fabrique du sucre en plus grande abondance, les divers tissus cèdent plus activement au sang leurs matériaux de réserve qui sont transportés dans l'organe hépatique où ils sont utilisés par la fabrication sucrée.

Ces différentes recherches ont amené ces auteurs aux conclusions suivantes:

Le phénomène de la glycosoformation est assuré par la sécrétion interne du pancréas ainsi que par le système nerveux central.

a) **Sécrétion interne.** — L'ablation totale du pancréas amène, ainsi qu'on l'a déjà vu, l'hyperglycémie et la glycosurie, bien que l'action du système nerveux sur le foie et les tissus reste intacte.

La lésion bulbaire, pratiquée sur un animal normal dont le foie et le pancréas ont été énervés, le rend très peu hyperglycémique. Chez un animal dépancréaté et par suite atteint déjà d'hyperglycémie, cette piqûre provoque une exagération considérable du phénomène morbide, qui ne peut être interprétée que par une exagération correspondante de l'histolyse générale.

La sécrétion interne agit donc, par l'intermédiaire du sang, comme modératrice à la fois sur la glycosoformation intra-hépatique et sur l'histolyse générale.

b) **Système nerveux central.** — La section préalable

des nerfs splanchniques chez des animaux soumis ensuite à l'anesthésie chloroformique n'a pas permis d'obtenir la glycosurie que cette anesthésie produit toujours quand les nerfs sont intacts. La lésion bulbaire chez des animaux dont le pancréas et le foie avaient été énervés ensemble n'occasionnait qu'une hyperglycémie peu importante, attribuable seulement à la désintégration histolytique. Par contre l'expérience réalisée dans les mêmes conditions, avec énervement unique du pancréas fournissait une hyperglycémie importante. Faits qui établissent l'action excitatrice du système nerveux sur l'histolyse générale et sur le foie.

Enfin la piqûre bulbaire pratiquée sur un animal dont le foie seul était isolé a toujours amené une glycosurie réelle, quoique passagère. Ce qui a été attribué à une inhibition fugace de la sécrétion pancréatique, donnant le même résultat que l'ablation totale de l'organe.

Toute piqûre bulbaire, toute section au-dessus de la troisième vertèbre cervicale occasionne de l'hyperglycémie.

Toute piqûre entre la troisième cervicale et la cinquième dorsale donne de l'hypoglycémie.

Il faut en conclure, avec l'appui des expériences précédentes, que le foie reçoit de cette partie centrale, par des nerfs, une action excito-glycoso-sécrétoire, que le pancréas, au contraire, reçoit de cette même partie centrale une action fréno-secrétoire de sa sécrétion interne et que l'histolyse générale y possède aussi un centre excitateur, tandis que le centre de l'hypoglycémie existerait entre la troisième cervicale et la cinquième dorsale, et produirait sur le foie, le pancréas et l'histolyse des effets absolument inverses au centre supérieur.

Les auteurs ont été portés ensuite à admettre que ces centres correspondaient avec les cellules hépatiques et pancréatiques par des fibres centrifuges, dissimulées dans les splanchniques, communiquant elles-mêmes avec un appareil nerveux intra-glandulaire, remplissant le rôle d'accumulateur et susceptible de maintenir la fonction de ces viscères séparés des centres par une section appropriée, rappelant ainsi l'innervation du cœur.

Kaufmann résume sa conception (*Archives de physiologie*, VII, p. 385) de la façon suivante :

Le diabète est caractérisé par l'affaiblissement du frein glycoso-formateur ou du frein qui modère l'histolyse. Le foie reçoit des nerfs glyco-sécréteurs, le pancréas des nerfs frénateurs de sa sécrétion interne, qui provoquent une inhibition assez forte pour causer la glycosurie comme ferait l'extirpation du pancréas. La piqûre du bulbe agit à la fois sur ces deux catégories de nerfs hépatiques et pancréatiques et sur l'histolyse générale. Dans l'hyperglycémie et le diabète, la glyco-formation et l'histolyse sont activées, elles sont diminuées dans l'hypoglycémie. La section de la moelle au niveau de la première vertèbre dorsale inhibe la glyco-formation hépatique et l'histolyse et excite la sécrétion interne du pancréas, d'où hypoglycémie.

Puisque la sécrétion pancréatique et le système nerveux central concourent tous deux à la régulation du phénomène glycogénique, on conçoit qu'il peut exister un diabète pancréatique ou un diabète nerveux, suivant que le pancréas ou le système nerveux se trouvent lésés.

C'est à la lumière de ces recherches que Kaufmann a pu démontrer que « l'hyperglycémie diabétique reconnaît tou-

jours pour cause un excès de production glycosique et non un arrêt ou un ralentissement de la dépense du sucre dans les vaisseaux capillaires ».

A l'état physiologique, il y a toujours dans le phénomène de la glycémie, équilibre, compensation entre la consommation du sucre du sang et sa production, le foie proportionnant ainsi son activité à l'intensité de consommation qui a lieu dans les capillaires généraux.

Tandis que la destruction du sucre est liée à l'activité, la vie de l'organisme, et n'est pas une fonction des tissus, la formation du sucre par contre est un acte purement fonctionnel d'un organe spécial, destiné à assurer au sang la quantité de sucre nécessaire pour la consommation dont il a besoin, comme le poumon lui fournit son oxygène. De sorte que l'état glycémique du sang est sous la dépendance de l'appareil glycoso-formateur.

Chez le cheval, la glycémie s'accroît sous l'influence d'un travail physiologique quelconque (travail musculaire) (Chauveau et Kaufmann). Chez les hibernants, le sucre du sang diminue pendant l'engourdissement et augmente après le réveil quand le travail physiologique recommence.

Le foie règle donc son activité fonctionnelle suivant la consommation des tissus.

L'hyperglycémie se manifeste toujours pendant la digestion normale. Elle ne peut tenir qu'à l'hypersécrétion glycosique du foie, si les aliments ingérés ne renferment pas d'hydrocarbones. Mais s'il est introduit des matières sucrées ou amylacées qui se transforment, l'emmagasinement de leur produit d'élaboration cause l'hyperglycémie et même la glycosurie, puisque Cl. Bernard a démontré que

le foie, ainsi que nous l'avons déjà rappelé, fabrique et emmagasine le sucre, c'est-à-dire jouit à la fois d'une activité glycoso-sécrétoire et d'une activité glycoso-fixatrice.

Pendant la digestion, le pancréas saccharifie, *par sa sécrétion externe*, les matières féculentes de l'intestin, *par sa sécrétion interne* modère la glycosoformation et comme conséquence favorise la glycosofixation, c'est pourquoi l'altération du pancréas amène d'ailleurs la glycosurie.

De façon que, à l'état normal, les évolutions de la glycémie sont produites par les variations de l'appareil *glycoso-régulateur* et nullement par les modifications (ralentissement) de la consommation.

Que se passe-t-il dans les états pathologiques qui se manifestent par le diabète ?

Laissant de côté, pour ne pas accroître la longueur de notre travail, les hyperglycémies glycosuriques dues à l'asphyxie, les intoxications par la morphine, le curare (Dastre), la lésion ventriculaire (Chauveau), bulbaire, médullaire (Chauveau et Kaufmann), nous passerons au diabète causé par l'altération du pancréas (Lancereaux, V. Mering et Minkowski) qui semblerait, plus que tout autre, pouvoir s'étayer sur la théorie du ralentissement de consommation du sucre.

Nous avons déjà dit qu'en général chez le diabétique le quotient respiratoire, le rapport absolu des échanges gazeux, $\frac{CO^2}{O^2}$, était sensiblement égal à celui de l'homme sain, que, par suite, la combustion et la nutrition se font avec la même activité qu'à l'état normal.

La diminution du pouvoir glycolitique du sang, établie

par MM. Lépine et Barral, Métroz, qui entraînerait la diminution de la consommation du sucre sont aussi des constatations exceptionnelles. Les expériences si nombreuses entreprises par Chauveau depuis 1856 et celles que Chauveau et Kaufmann ont encore renouvelées pour contrôle établissent que les analyses comparatives du sang artériel et du sang veineux n'ont jamais fourni de différence réelle dans la destruction du sucre chez les animaux sains et chez les diabétiques.

Kaufmann a isolé par la ligature des vaisseaux, comme nous l'avons déjà dit, le foie d'animaux sains et de diabétiques par ablation du pancréas puis a enlevé cette ligature. Il a vu le sang de ces deux catégories de chiens s'appauvrir, puis s'enrichir (après retrait de la ligature) de la même quantité de sucre.

La consommation du sucre dans les tissus se fait donc, sauf dans des cas exceptionnels qui n'infirment pas la théorie, avec la même activité chez les diabétiques que chez les animaux sains, et l'hyperglycémie glycosurique, par suite l'hypoglycémie sont bien toujours la modification de la production glycosique du foie, de l'hyper ou de l'hyposécrétion de cet organe.

Telle n'est pas la conclusion de M. Lépine qui, comme on le sait, tout en acceptant que l'hyperproduction est cause de la glycosurie diabétique, soutient que l'hypoassimilation des tissus en est le facteur le plus puissant.

Partant de cette idée que le diabète confirmé, quelle qu'en soit la nature, est précédé, malgré la brutalité apparente de ses manifestations, d'une période prémonitoire, que doivent faire soupçonner les tares héréditaires, syndromes

diathésiques ou lésions occasionnelles de la maladie ; que pendant cette période le diabète existe réellement à l'*état fruste*, avec une glycosurie minime, essentiellement fugace, passagère, difficile par suite à saisir, MM. Achard et Weil ont étudié le moyen de déceler l'existence de ce diabète fruste, qui pourrait être ainsi pris avantageusement à son début.

Le sucre produit par le foie est, nous le savons, fixé d'abord par cet organe, ensuite par les tissus. L'épreuve de la glycosurie alimentaire permet de sonder l'aptitude de la cellule hépatique, à la condition toutefois que l'absorption digestive et l'élimination rénale fonctionnent régulièrement (Achard et Castaigne). Le procédé nouveau Achard et Weil faciliterait au contraire l'étude de l'hypoassimilation des tissus. Il consiste à faire une injection sous-cutanée de glycose pure, qui, directement absorbée par les vaisseaux, se rend aux tissus sans passer par le foie. S'il y a défaut d'assimilation, la glycosurie apparaît. On conçoit tout l'avantage de cette double épreuve de la glycosurie alimentaire suivie de l'injection sous-cutanée de glycose. Mais de même que l'insuffisance hépatique est le dernier terme de beaucoup d'affections du foie, de même l'insuffisance glycolitique des tissus paraît être (Morisseau, Th. Paris, 1899) la manifestation de maladies diverses, les unes même n'ayant aucun rapport avec le diabète. Quoi qu'il en soit, comme il nous semble que l'étude approfondie de cette insuffisance glycolitique ne peut que contribuer à éclairer la pathogénie hépatique du diabète, nous avons cru ne pas pouvoir la passer sous silence.

Théorie de la contagion. — Nous terminerons par l'examen rapide de cette théorie récente.

L'existence simultanée du diabète chez le mari et la femme éveilla l'attention des cliniciens. Lécorché, Debove, Labbé, Dreyfous, Gouraud, Letulle, Gaucher, Le Gendre, Sénator, Rendu, Oppler et Kulz de Berlin, Marie et Teissier ont relevé de nombreux cas de diabète conjugal.

Certains auteurs l'attribuent à la similitude du genre de vie des époux. Mais la constatation de diabète contracté par des domestiques, des employés de diabétiques, des voisins d'habitation, ont fait penser à la contagion, dont Marie, Teissier, Frerichs se montrent partisans résolus et qui peut, aujourd'hui, à bon droit attirer les préoccupations du monde savant.

Déduction.

Est-il possible en présence de cette multiplicité d'opinions et de faits contradictoires de se former une conviction ?

Doit-on dire comme Duhourcau en tête de son mémoire : *Le diabète n'est pas un ; il y a plusieurs diabètes et il y a beaucoup plus de diabétiques, chacun ayant son diabète.*

Doit-on admettre, comme notre éminent doyen dans son *Etude critique des diverses médications employées contre le diabète sucré,* qu'il n'existe pas de théories embrassant tout le cortège de symptômes que le diabète présente et que, par suite, force est de chercher dans chacune seulement l'explication de quelques faits ?

Faut-il accepter, comme Lépine, Lancereaux et la plupart des auteurs, trois types cliniques principaux :

1° Le diabète d'origine nerveuse ;

2° Le diabète d'origine arthritique (Bouchard);

3° Le diabète pancréatique.

Tout en reconnaissant que ces 3 formes sont loin d'englober tous les cas, qu'il en existe beaucoup d'autres d'un classement des plus difficiles.

Et reconnaître les nombreux éléments qui, au point de vue pathogénique, semblent, suivant les idées de chacun, pouvoir entrer en scène?

Devons-nous, d'autre part, ramener toute la question au foie et dire comme M. Lécorché :

(*Études médicales*) « Pour nous, toujours et dans tous les cas, le diabète que nous ne confondons pas avec la glycosurie, bien que parfois il n'en soit qu'un des modes de terminaison, est de provenance hépatique. Le diabète est une névrose du foie, d'origine centrale, périphérique ou réflexe, en vertu de laquelle on voit augmenter les fonctions glycogéniques de cet organe. Cette névrose entraîne d'abord un état congestif du foie dont on peut constater l'existence chez presque tous les diabétiques, et qui, lié à tout diabète, finit tôt ou tard par provoquer l'apparition de lésions de nature inflammatoire portant sur le tissu connectif et par donner lieu à un véritable état cirrhotique de cet organe »?

Devons-nous enfin accueillir dans son intégralité la thèse de l'hépatisme de Glénard, de sa diathèse hépatique, qui laisse supposer l'altération de la cellule hépatique à la base, sinon de toutes les formes du diabète, du moins dans un très grand nombre de cas

Et accepter la conception aussi large qu'absolue de Murchison « *Gout, like Diabetes, is the result of a fonctionnal derangement of the liver* » ?

CONCLUSIONS

Nous pensons que la pathogénie du diabète est extrêmement complexe et qu'il y a par suite une part de vérité dans chacune des principales théories que nous avons résumées, que l'on aurait dû moins spécialiser la question dans chaque étude. Le diabète hépatique, notamment, qui a été négligé jusqu'ici, nous paraît devoir être admis, sans exclusion, pour le moment, des autres catégories et attirer au plus haut point l'attention des cliniciens. Les théories, dit M. le professeur Charrin, sont des plaisirs de l'esprit qu'il faut savoir sacrifier aisément pour ne tenir qu'aux réalités.

Les nombreuses discussions auxquelles donne lieu cette pathogénie trouvent un élément des plus favorables dans le petit nombre relatif de recherches anatomo-pathologiques et cliniques faites sur l'état du foie à l'occasion du diabète.

L'étude des moyens propres à perfectionner l'examen clinique du foie, cet examen systématique et méthodique, la recherche des divers commémoratifs, l'étude constante (macroscopique et microscopique) de l'organe hépatique, systématiquement effectuée, dans tous les cas d'hyperglycémie et même d'hypoglycémie, sont indispensables pour venir en aide à la classification des diabètes et doivent permettre d'aboutir un jour à une pathogénie définitive.

OBSERVATIONS

Observation I. — *Diabète constitutionnel. — Herpétisme. — Obésité et glycosurie. — Artério-sclérose et albuminurie. — Intoxication par les essences. — Tuberculose pulmonaire.* — Lancereaux, *Traité des maladies du foie et du pancréas*, 1899.

G... Léonie, concierge, âgée de 66 ans, a perdu son père d'un épithéliome de l'estomac à l'âge de 72 ans ; il était en outre obèse et rhumatisant ; sa mère, intoxiquée par la menthe et le vulnéraire, est morte à 72 ans, de tuberculose pulmonaire ; elle éprouvait en même temps des douleurs atroces dans les deux jambes qui finirent par se paralyser. Atteinte de rougeole, de coqueluche et de variole entre 7 et 10 ans, notre malade n'a eu ni scarlatine, ni fièvre typhoïde, ni paludisme, ni syphilis.

Depuis son enfance, elle a eu des migraines avec vomissements de bile, des épistaxis et des hémorroïdes, jamais elle n'a eu de poussées articulaires. Vers l'âge de 30 à 32 ans, elle commence à prendre de l'embonpoint et en peu de temps elle devient obèse au point de peser, quoique de petite taille, plus de 150 livres. Vers 40 ans, elle mange beaucoup et commence à éprouver des troubles digestifs, qui se traduisent par de la rougeur du visage à la suite des repas, par des renvois etc. ; à 45 ans, elle a de l'eczéma aux mains et aux avant-bras. Vers l'âge de 62 à 63 ans, elle commence à maigrir et c'est à cette époque qu'elle éprouve, pour la première fois, une soif intense et inaccoutumée ; en même temps, son appétit augmente à tel point qu'elle se lève la nuit pour manger. A partir de ce moment, survient de la polyurie ; mais c'est seulement trois ans plus tard, en août 1896, un an environ avant sa mort, que par l'analyse des urines on découvre de la glycosurie, sans albuminurie. A cette époque, la malade a déjà consi-

dérablement maigri et ne pèse plus que 107 livres ; ses forces ont diminué, et, de plus, elle commence à tousser et à cracher. Depuis lors, la faiblesse et l'amaigrissement font de rapides progrès ; vers la fin de décembre 1896, elle éprouve une sensation de lassitude extrême qui l'oblige à rester couchée, et, au moindre effort, elle ressent de violents battements de cœur et de l'oppression sans douleurs précordiales.

Admise à l'hôpital au commencement de l'année 1897, cette malade, amaigrie et dénourrie, présente un myxœdème considérable, un cœur très volumineux, hypertrophié et des battements forts et réguliers ; les artères radiales sont dures et sinueuses. Il existe de la matité aux sommets des poumons et des cavernes à gauche et en arrière ; le foie paraît assez volumineux et la rate normale. Il est rendu dans les 24 heures, environ 4 litres d'urine dont 2 lit. 500 la nuit et seulement 1 lit. 500 le jour ; la densité est de 1030 ; on y trouve 50 grammes de sucre par litre (200 gr. par 24 heures), 50 grammes d'urée (par 24 heures) et un peu d'albumine formant un nuage léger lorsqu'on ajoute un peu d'acide nitrique.

La malade tousse et crache ; elle se plaint, en outre, de violentes crampes dans les jambes, de picotements et de fourmillements dans les pieds, qui sont le siège d'une hyperalgésie excessive ; son sommeil est agité par des cauchemars terrifiants, mais elle n'a pas de pituites. Elle avoue boire du *vulnéraire* dans de l'eau, depuis qu'elle est polydipsique, mais elle a aussi l'habitude de boire de l'eau de Cologne et en grande quantité.

A son entrée à l'hôpital, cette malade est soumise au régime lacté (de 5 à 6 litres) et à la suite son état s'améliore ; sa langue n'est plus sèche, ses forces reviennent ; mais au bout d'un mois, elle refuse de prendre du lait, et revient au régime solide ; depuis lors, elle perd ses forces, sa faiblesse augmente ; de plus, elle tousse davantage ; le soir, elle a de la fièvre et la nuit des transpirations abondantes ; ses lésions pulmonaires font de rapides progrès. Pendant ce temps, la quantité des urines et le sucre diminuent, mais l'albumine augmente.

Considérablement amaigrie, ayant des eschares au sacrum, aux talons et les jambes enflées, cette malade se met à délirer, crache partout,

laisse aller ses urines et ses matières, s'agite et gémit ; puis tombe dans le coma et meurt en juillet 1897.

A l'autopsie, il existe des lésions tuberculeuses étendues des deux poumons ; le sommet du poumon gauche est occupé par une large caverne, tandis que le reste de cet organe est farci de tubercules; à droite les lésions, quoique identiques, sont un peu moins avancées. Le cœur est volumineux, le myocarde considérablement épaissi, l'aorte est athéromateuse, surtout dans sa portion abdominale comme d'ailleurs tout le système artériel.

Le *foie volumineux*, 1800 grammes, est congestionné ; sa surface est lisse et sa consistance normale ; la vésicule contient une bile brune, épaisse. La rate, 300 grammes, ne présente pas d'altération appréciable. Les reins, petits, légèrement granuleux, se décortiquent assez difficilement.

L'estomac et les intestins sont intacts ; il en est de même de l'encéphale et du bulbe.

Le *pancréas*, un peu petit, a sa résistance ordinaire.

Vue au microscope, la rate est normale, à part les artérioles qui présentent des parois épaissies par une sorte de dégénérescence hyaline. Les cellules spléniques sont intactes ; toute la pulpe est parsemée de nombreuses hémorrhagies capillaires qui ont déchiré le réticulum.

Le *foie* offre une topographie et une structure normales, à part un léger épaississement des parois des veines sus-hépatiques et un certain degré de dilatation des capillaires du lobule autour de la veine centrale. Les cellules glandulaires présentent un protoplasma d'apparence normale, mais leurs noyaux sont, pour la plupart, très volumineux et *tout à fait transparents*, de sorte qu'à un examen superficiel on pourrait les prendre pour des vacuoles remplies de graisse.

Le tissu conjonctif des reins est par places épaissi ; les veines sont intactes, mais les petites artérioles ont subi une sorte de dégénérescence vitreuse qui a épaissi leurs tuniques internes. La capsule de Bowmann est aussi épaissie par places et un certain nombre de glomérules sont complètement transformés en tissu fibreux. La substance corticale, qui correspond à l'extrémité des pyramides de Ferrein, est le siège d'une prolifération conjonctive manifeste, celle qui est inter-

médiaire laisse apercevoir les tubes contournés, très dilatés. Petits, avec cellules atrophiées au niveau des portions sclérosées, ces tubes sont distendus entre celles-ci ; leurs cellules aplaties contre la paroi propre du tube, possèdent un protoplasma granuleux et déchiqueté ; leurs noyaux se colorent bien. Les tubes excréteurs sont normaux. En résumé néphrite interstitielle d'origine artérielle à laquelle s'est surajoutée une lésion épithéliale, probablement due à la tuberculose.

L'examen microscopique du *pancréas* présente, à un faible grossissement, un aspect normal. Le tissu conjonctif est quelque peu épaissi par places entre les acini. Les nerfs, les veines et les artères sont intacts, il en est de même des canaux excréteurs dont les épithéliums persistent. Les cellules glandulaires normales, possèdent un protoplasma peu abondant ; leurs noyaux se colorent, mais ils sont volumineux et vésiculeux, presque transparents. Les corpuscules de Langerhans, très rares, contiennent peu de cellules. On rencontre un assez grand nombre d'acini, vides et remplis de graisse. Le protoplasma présente de petites boules de graisse qui deviennent de plus en plus abondantes et refoulent les noyaux qui s'allongent par compression et, finalement, font éclater les cellules. L'acinus se remplit alors d'un magma granulo-graisseux, tandis que sa paroi propre se trouve tapissée par les noyaux aplatis, atrophiés. A côté de ces acini, il en existe d'autres qui sont tout à fait vides, sans aucun vestige de protoplasma ou de noyaux, et sont remplis de graisse ; toutes ces modifications, en somme, sont l'effet de l'état du système artériel.

M. Lancereaux ajoute : L'*intégrité plus ou moins parfaite du pancréas contraste*, en général, avec des désordres multiples ayant pour siège plus spécial les tissus fibro-osseux et le système artériel.

Observation II. — *Diabète. — Tuberculose pulmonaire. — Disparition du sucre de l'urine. — Mort. — Hépatite interstitielle diffuse.*— Lécorché, *Etudes médicales*, observation IV.

L..., âgé de 45 ans, restaurateur, entré le 21 juin 1879. Pas d'antécédents goutteux ou diabétiques dans la famille. N'a jamais été malade, pas de syphilis. Il y a trois mois, il a eu un fort rhume avec fièvre le

soir, sueurs la nuit; amaigrissement rapide depuis cette époque. A dater de ce rhume, polydipsie; il avait continuellement soif, buvait deux ou trois pots de tisane par nuit; urinait en proportion.

Il affirme que jamais il n'a eu ni polyurie, ni soif exagérée avant cette époque. Mais, depuis six mois, il avait perdu tout désir sexuel.

Il y a deux mois, il consulta un médecin, dont l'attention fut éveillée par cette soif incessante et qui reconnut le diabète.

Depuis quinze jours, la polyurie et la polydipsie ont disparu. Il urine et boit normalement; il ne se lève plus la nuit pour uriner. L'appétit est diminué. Mais il continue à tousser; fièvre et sueurs nocturnes; affaiblissement rapide.

État actuel. — Homme amaigri, facies creusé, pommettes rouges, injectées. Peau chaude, couverte de sueurs. Se plaint d'une faiblesse extrême et d'une toux fatigante. Au dynamomètre, 66 à droite, 36 à gauche. Toux fréquente, crachats épais et verdâtres; respiration soufflante et sèche au sommet gauche. A droite, craquements humides abondants en avant et en arrière; cœur normal. Le foie déborde les fausses côtes; 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire; un peu douloureux à la pression, rate normale.

Pas de vomissements, appétit un peu diminué; constipation. Fièvre et sueurs la nuit, doigts hippocratiques.

Urines foncées, peu abondantes; pas d'albumine. Quantité dans les 24 heures, 1500; d. 1026; urée par litre, 14.091. Sucre par litre, 28 gr. 86.

2 verres d'eau de la Bourboule.

Le 26. — Urines de 24 heures : q. 2000; d. 1020. Col. 4. Urée par litre, 11.349.

Tous les soirs, depuis sept à huit jours, petits frissons vers deux heures, suivis de chaleur et de sueurs, cela n'empêche pas de dîner. La fièvre cesse quelquefois vers 6 ou 7 heures, d'ordinaire se prolonge jusque dans la nuit.

T. S. rect. 39°6.

Le 27. — T. M. 39°4; T. S. 39°8.

Le 28. — T. M. 39°; T. S. 39°6.

Le 29. — T. M. 39°2; T. S. 39°2.

1er *juillet.* — T. M. 39° ; T. S. 39°4. Les lésions pulmonaires font des progrès rapides ; craquements humides, râles cavernuleux dans les deux sommets.

Le 2. — T. M. 38°4 ; T. S. 39°2. Urines de 24 heures.

Le 9. — 200 ; d. 1026. Urée par litre, 11.529.

Le 17. — Le malade s'affaiblit de plus en plus ; la fièvre persiste, continue avec redoublements vespéraux. Urines, 9.1500 ; d. 1020. Urée par litre, 12.810.

1er *août.* — T. M. 39°8 ; T. S. 40°. Souffle caverneux et gargouillement au sommet du poumon gauche. Râles cavernuleux et souffle bronchitique dans presque toute la hauteur du poumon droit.

Le 2. — T. M. 39°8. Le foie mesure 11 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Diarrhée.

Le 9. — Il n'y a plus de sucre dans les urines ; pas d'albumine ; le malade urine de 1000 à 1200 centimètres cubes d'une urine foncée. La fièvre est aussi élevée.

La cachexie fait des progrès de plus en plus considérables. Le malade meurt le 17 août. L'urine examinée presque tous les jours n'a plus montré trace de sucre.

Autopsie. — Faite par M. Socquet, externe du service. Adhérences du sommet du poumon gauche ; vaste caverne dans le lobe supérieur ; masses caséeuses dans le reste du poumon. Le poumon droit dans toute son étendue est semé de masses jaunâtres, caséifiées et creusé dans les parties supérieures de plusieurs petites cavernes. Le cœur paraît graisseux, pas de lésion d'orifice.

Le foie est notablement diminué de volume ; il offre l'aspect du foie graisseux ; la vésicule biliaire contient une bile jaunâtre.

La rate est un peu grosse et diffluente.

Le pancréas paraît sain ; le canal de Wirsung est libre.

Le péritoine contient une notable quantité de liquide jaunâtre. L'estomac et les intestins sont normaux.

Les reins sont un peu gros sans lésion apparente.

Examen histologique du foie. — Après durcissement dans l'alcool, l'acide picrique, la gomme et l'alcool, des coupes colorées au picro-carmin et montées dans la glycérine montrent les détails suivants. A un faible

grossissement, le foie n'offre pour ainsi dire plus trace de la structure normale. Au lieu des colonnettes de cellules hépatiques rayonnant autour de la veine centrale et des espaces triangulaires de Kiernan disséminés çà et là à la périphérie des lobules, on ne voit plus qu'un fond jaunâtre, pâle, mal coloré, sur lequel se détachent, de place en place, très rapprochés les uns des autres, des ilots fortement teintés par le carmin, de formes diverses, étoilés, triangulaires, losangiques, carrés, etc...

Le rapprochement de ces ilots, dont le plus grand nombre est formé par les espaces portes épaissis, montre déjà que le tissu hépatique proprement dit est considérablement atrophié, diminué de volume.

A un plus fort grossissement, ces ilots apparaissent formés d'une substance hyaline, réfringente, fortement colorée en rose, sans trace de fibrilles, ni de cellules embryonnaires ; on voit par places dans cette substance des traînées linéaires, granuleuses, d'une coloration jaunâtre. Les vaisseaux des espaces portes sont à peine reconnaissables ; la veinule porte est réduite le plus souvent à une fente faisant hiatus dans cette masse amorphe. Dans quelques préparations, de plus grosses branches portes sont remplies de sang, d'autres vides et la tunique externe de ces rameaux plus volumineux est considérablement épaissie, formée par un tissu cellulaire adulte fibrillaire et à cellules étoilées. Les petites artérioles hépatiques sont presque oblitérées, réduites à un orifice étroit entouré de tuniques très épaisses. Le tissu fibroïde, disposé par ilots, ne tend pas à envelopper les lobules, à les séparer les uns des autres ; les lobules sont, au contraire, confondus à leur périphérie. Mais de larges bandes de la même matière hyaline, sans structure, s'enfoncent dans l'épaisseur même des lobes ; de là partent de minces travées qui dissocient les cellules et, dans un grand nombre de préparations, les entourent d'un cercle de substance rosée. Dans beaucoup de ces lobules ainsi envahis, il semble ne plus y avoir de circulation capillaire ; la place des capillaires paraît occupée par cette substance fibreuse ; la cellule ratatinée, atrophiée, se présente sous l'aspect d'une petite masse jaunâtre sans noyau, cerclée de rose ; c'est un véritable étouffement fibroïde de l'organe.

Dans certains lobules, les cellules ont entièrement disparu par pla-

ces et sont remplacées par un petit ilot intralobulaire de substance fortement colorée en rose, d'où rayonnent des travées qui vont englober les cellules voisines.

A la place des cellules atrophiées et jaunâtres, on voit souvent de grosses gouttes graisseuses disséminées.

Ainsi épaississements fibroïdes des espaces portes, atrophie des lobules hépatiques, pénétration intercellulaire et dissociation des cellules par la même substance fibroïde, telle est en quelques mots la lésion du foie.

Observation III (personnelle). — *Examen microscopique de foies de diabètiques* (préparations dues à l'obligeance de M. le Dr Thérèse).

I

Ce malade, mort de coma diabétique, a présenté à l'autopsie, un pancréas petit, induré, mais un foie gros avec de grosses granulations jaunâtres.

Les coupes de ce foie ont été colorées soit au picro-carmin, soit à l'hématoxyline, soit à la safranine.

A l'œil nu ou à un faible grossissement, ces coupes se présentent marbrées de petites taches claires qui ont mal pris les matières colorantes et qui correspondent à des ilots de dégénérescence graisseuse.

A un plus fort grossissement, l'on constate que ces ilots, assez irrégulièrement disséminés, siègent à peu près à égale distance des espaces portes et des veines sus-hépatiques. Quelques vacuoles sont isolées, mais la plupart sont groupées en ilots.

A un fort grossissement, on voit :

1° Les territoires portes sont infiltrés d'éléments embryonnaires et sont augmentés de dimension, sans lésions bien nettes des vaisseaux et des canaux qui s'y rencontrent.

2° Les capillaires sanguins, gorgés de sang, ne présentent rien d'anormal.

3° Les modifications semblent surtout porter sur les cellules hépatiques elles-mêmes. Leurs altérations peuvent se classer en 2 groupes.

a) Dans le premier, se trouvent des cellules distendues par la graisse et dont le noyau est rejeté à la périphérie. Ce noyau se présente généralement mal et les vestiges de protoplasma qui l'entourent sont semés de petites granulations jaunâtres irrégulières rappelant l'aspect du pigment ocre.

b) Le second comprend les cellules qui, dans les points où n'existe pas de dégénérescence graisseuse, forment les travées. Elles sont souvent fusionnées entre elles, leurs contours ne sont pas très nets. Cependant il est possible d'affirmer que certains possèdent deux ou plusieurs noyaux de dimension normale, tandis que d'autres en présentent de gros où la coloration diffuse ne permet pas de distinguer les filaments chromatiques, dont on devine le dessin dans les noyaux plus petits.

II. — *Malade diabétique mort ayant la gangrène du pied. Coupes du foie.*

L'aspect général de la coupe rappelle l'observation précédente, mais avec une proportion infiniment moindre de dégénérescence graisseuse, qui ne se manifeste que par des globules graisseux ne comprenant qu'une seule cellule. Les autres cellules, peu distinctes, sont cependant moins fusionnées que plus haut. Un très grand nombre d'entre elles se trouvent infiltrées de granulations jaunâtres, irrégulières, sous forme de fine poussière, sans déformation de la cellule elle-même.

Presque toutes montrent plusieurs noyaux bien nets dont quelques-uns sont accolés ensemble. En aucun cas cependant on ne reconnaît de figures kariokynétiques.

Les espaces portes présentent de petites infiltrations embryonnaires ; nulle part on ne constate de néo-canalicules biliaires.

III. — *Diabétique, genre de mort inconnu.*

Dans cette observation, les lésions sont moins nettes. Il n'existe que quelques ilots en voie de dégénérescence graisseuse. Les cellules sont bien distinctes les unes des autres, mais les travées hépatiques sont extrêmement grêles et quelques cellules seulement présentent de petits

amas de granulations pigmentaires. Chaque cellule ne possède qu'un noyau.

Les capillaires sont dilatés et épaissis.

Observation IV (personnelle). — *Diabète. — Foie mobile et cirrhosé.*

Mme F..., âgée de 60 ans. Pas de diabète ni de goutte, ni autres tares organiques dans la famille. Aucune maladie antérieure. Réglée à 13 ans. Pas d'enfants. Ménopause à 50 ans.

Elle entre à l'hôpital le 25 juin, parce qu'elle ressent, depuis un certain temps qu'elle ne peut préciser, une gêne constante dans l'hypochondre droit accompagnée de douleurs abdominales.

Elle présente à l'aspect tous les caractères de l'obésité.

Les commémoratifs permettent d'établir les trois caractères de polydipsie, polyphagie et polyurie. Le début de la soif remonte à deux ans environ.

L'analyse des urines faite le surlendemain donne :

Quantité émise par 24 heures, 3 litres.

Quantité de sucre par litre, 29 gr. 40.

Densité, 1031.

Réaction acide.

Inspection, percussion et palpation du foie.

On voit dans l'hypochondre droit une voussure assez sensible. Le foie commence sur la ligne mamillaire à la 7e côte, sur la ligne axillaire à la 8e ; sur la ligne mamillaire, il dépasse le bord inférieur des fausses côtes de six travers de doigt et sa hauteur sur cette ligne est de 16 centimètres. Le bord inférieur est dur, tranchant et relevé. Si on essaie de réduire le foie, il remonte sous les côtes, mais s'abaisse de nouveau facilement.

Nous sommes donc en face d'un diabète accompagné d'hypertrophie et de ptose du foie.

Observation V (personnelle). — *Diabète et lithiase biliaire* (recueilli dans le service de M. le Dr Le Gendre à l'hôpital Tenon).

Marie K..., âgée de 57 ans, lingère.

Entre salle Barth, le 20 juin, pour inflammation de la jambe.

Elle a ressenti depuis deux jours une douleur vive vers la partie moyenne, et a présenté de suite rougeur et chaleur au même niveau.

Puis la rougeur et le gonflement ont rapidement envahi toute la jambe.

Actuellement, le membre inférieur est presque entièrement tuméfié. Il y a des traînées de lymphangite au niveau de la cuisse, une grosse adénopathie inguinale, la jambe et le dos du pied sont gonflés, et présentent une teinte rouge violacé. Par place, la peau est détachée et de la partie postérieure de la jambe s'écoule une sérosité louche.

De l'interrogatoire, rendu difficile par le mauvais état général de la malade qui présente déjà des signes d'intoxication, une température de 39°6, une langue sèche et rouge, un pouls fréquent, et un peu de subdélire, il résulte que la malade est de bonne santé habituelle. Mais, depuis quelques années, elle a une soif très vive, et doit boire, pour le moins, trois litres de liquide tous les jours. Elle a de la périostite alvéolo-dentaire, et ses dents sont complètement ébranlées. La vue a considérablement baissé depuis quatre ans.

L'appareil digestif, autrefois bon, présente depuis peu quelques troubles : renvois acides, douleur après les repas, anorexie fréquente.

La malade est généralement constipée.

Elle tousse depuis une quinzaine de jours.

En présence de tous ces symptômes l'examen de l'urine est immédiatement pratiqué : *le sucre est abondant* et la polyurie manifeste.

Réflexe patellaire à peu près aboli, donc pronostic réservé. Pansement à l'eau oxygénée. Traitement par l'antipyrine et le bicarbonate de soude.

21 *juin*. — Délire, température à 39°8. Etat demi-comateux.

L'état local des lésions reste stationnaire.

Pulvérisations de sublimé à 1/5000.

22. — Quelques convulsions. Persistance des autres signes.

Respiration obscure de tout le poumon gauche en arrière. En avant et des deux côtés, râles sibilants disséminés un peu partout.

Le foie est gros et son exploration détermine une sensibilité assez vive. La malade qui est dans un coma presque complet réagit quand on percute son foie, et pousse des cris de douleur.

23. — Mort dans le coma complet.

L'autopsie, pratiquée 24 heures après la mort, montre un gros foie, rouge et graisseux, et l'on trouve dans le canal cystique un *volumineux calcul mûriforme.*

L'*examen microscopique* du foie est pratiqué.

Il s'agit de cirrhose biliaire, à néoformation conjonctive abondante, et disposition plutôt insulaire.

Infiltration embryonnaire autour des canalicules biliaires.

Néo-canalicules biliaires abondants.

Par places, dans les travées conjonctives, à côté des vestiges de cellules hépatiques, se voient de petits amas franchement ocres, ressemblant à des calculs biliaires.

Les cellules hépatiques sont dégénérées, surtout au voisinage des bandes de sclérose.

Dégénérescence granuleuse et surtout graisseuse, granulations pigmentaires en petite quantité.

Cette cirrhose biliaire semble donc d'origine lithiasique.

Le diabète l'accompagne.

Observation VI. — *Diabète bronzé.* — Dutournier, thèse 1895, obs. XIV. — *Diabète, cirrhose hypertrophique pigmentaire* (due à MM. les Drs Rendu et Triboulet).

L. M..., âgé de 47 ans, charpentier, remarquablement vigoureux il y a peu de temps, se présente à la consultation avec un amaigrissement considérable et une grande diminution des forces ; les traits sont tirés, les pommettes couvertes de varicosités ; le fond du teint terreux; la conjonctive offre un peu de subictère ; enfin l'amaigrissement des membres de la face et du tronc, contraste avec une saillie assez prononcée de l'abdomen. Il entre le 27 mai 1892 dans la salle Chauffard.

Antécédents héréditaires. — Nuls.

Antécédents personnels. — Bonne santé habituelle. Pas d'alcoolisme, ni de syphilis. Il y a deux ans il aurait éprouvé des douleurs dans l'hypochondre droit.

Depuis deux mois, affaiblissement général très prononcé, avec abattement, tendance à l'engourdissement, aux somnolences. En même temps, perte d'appétit coïncidant avec une soif vive.

Amaigrissement très rapide. A son entrée, les troubles de la nutrition prédominent : langue blanche, pâteuse ; bouche sèche, sans troubles digestifs proprement dits, sans pituites, ni vomissements ; pas de gonflement du ventre après le repas, pas de constipation ni de diarrhée. Il existe une ascite très légère, sans circulation collatérale. Le foie est douloureux et volumineux : il descend à 6 travers de doigt au-dessous des fausses côtes et, à la percussion, il donne sur la ligne axillaire une étendue de matité de 20 centimètres et au delà. La rate est à peine tuméfiée. Les urines sont très abondantes, atteignant en moyenne 5 à 6 litres par 24 heures, claires, de couleur jaune pâle. Elles ne sont pas sédimentaires, elles ne renferment pas d'albumine ; on y trouve 21 grammes de chlorures, 30 grammes d'urée et 18 grammes de sucre.

Rien aux poumons ni au cœur. Jamais de fièvre.

Depuis longtemps sujet à des épistaxis intermittentes, le malade ne passe plus maintenant une matinée sans moucher du sang.

Depuis quelque temps, prostration, vertiges et étourdissements. Du côté de la motilité un peu de tremblement de la langue et des lèvres ; crampes musculaires fréquentes dans les membres inférieurs : il y a abolition des réflexes tendineux. La sensibilité est intacte. Pas de troubles sensoriels.

La peau est rugueuse, écailleuse, remarquablement sèche ; de plus, outre une coloration foncée due à l'action du grand air et du soleil, se montre une pigmentation bronzée avec reflets argentins qui paraît avoir débuté récemment et semble nettement s'accentuer sous nos yeux depuis quelques jours, en même temps qu'elle gagne en surface ; actuellement elle est surtout prononcée au niveau de la face dorsale des mains, des poignets ; elle gagne les avant-bras, se montre à la face où elle tend à masquer une partie des varicosités de la face. Du côté des

muqueuses, il y a une sécheresse marquée de la bouche, un peu de gingivite et les dents perdent de leur solidité.

Traitement. — 4 pots de limonade, une demi-bouteille d'eau de Vichy, et une cuillerée de solution d'arséniate de soude ; bicarbonate de soude, 4 grammes ; extrait thébaïque, 1 pilule de 0 gr. 05 centigrammes.

7 *juin.* — Analyse des urines : V = 8 litres. Urée, 25 à 30 grammes ; chlorure, 16 grammes ; sucre, 125 gr. 20.

Dès le mois de juillet, cachexie très prononcée. Sécheresse remarquable des téguments avec desquamation farineuse disséminée. La teinte est légèrement grise et sale, mais la pigmentation ardoisée des premiers temps a disparu. Symptômes fonctionnels toujours les mêmes : polydipsie et polyphagie.

Céphalée intense, surtout matutinale, qui rend tout effort d'attention impossible, et s'accompagne de douleurs oculaires, d'apparition de mouches volantes et de larmoiements. Les urines ne subissent guère de modifications.

En août, la cachexie s'accentue. L'appétit se perd, tandis que s'installe une constipation opiniâtre. Une glossite intense survient qui laisse la langue dépouillée, vernissée, rouge vif.

En septembre, la cachexie augmente toujours. Le malade qui pesait 65 kilos en juillet, ne pèse plus que 59 kilos. Dans le cours de ce mois se montrent du 15 au 25 deux furoncles de la barbe, au niveau de la région zygomatique, évoluant successivement des deux côtés. Ils s'accompagnent des phénomènes inflammatoires et douloureux ordinaires, et guérissent rapidement après incision. D'autre part, le malade tousse et présente une certaine expectoration muco-purulente, sans que, d'ailleurs, on puisse découvrir de réels signes d'auscultation.

C'est dans les derniers jours du mois que se font les progrès les plus rapides de l'état cachectique : amaigrissement extrême, chaque jour plus accusé ; état de torpeur intellectuelle très prononcée ; anorexie absolue. Le malade se lève à peine, titube en marchant et se tient aux barres du lit.

A partir du 28 septembre, il ne se lève plus que pour uriner.

Le 1er *octobre*, céphalée intense, somnolence, difficulté et lenteur

des réponses, sans dyspnée, sans phénomènes cardiaques ; asphyxie des extrémités.

2. — Somnolence quasi-comateuse le matin ; dans l'après-midi le coma véritable s'établit, et lentement le malade s'affaiblit pour mourir le 3 octobre. On recueille un litre d'urine, renfermant 62 grammes de sucre et 6 gr. 4 d'urée.

Autopsie le 4. — Examen macroscopique. — *Tube digestif.* — L'estomac est dilaté ; muqueuse blanche, comme lavée.

Foie, pèse 2.685 grammes. L'hypertrophie porte spécialement sur le lobe droit qui descend dans la fosse iliaque ; le lobe gauche est réduit à l'état de languette. Capsule de Glisson, non épaissie.

Péritoine hépatique sans adhérences, ni épaississements.

A la coupe, consistance dure, non fibreuse. Couleur rousse franche ; apparence de granulations à la vue, mais non au toucher. Vésicule petite, renfermant peu de bile.

Rate, pèse 250 grammes ; molle mais avec tractus marqués. Sa capsule est épaissie avec plaques fibro-cartilagineuses.

Pancréas visiblement atrophié, pèse 115 grammes. Sa consistance est ferme ; à la coupe sa teinte est rousse, voisine de celle du foie.

Appareil urinaire. — Reins un peu volumineux, 205 grammes, se décortiquent assez aisément. Pas de congestion apparente, ni de dilatation des étoiles de Verheyen. A la coupe légère stéatose, consistance molle. Pas de saillies glomérulaires.

Capsules surrénales. — Enfoncées dans le tissu cellulaire circonvoisin, difficiles à isoler, atrophiées, réduites à leur coque qui se présente creusée de cavités kystiques tapissées d'une bouillie brunâtre.

Poumons remarquablement sains.

Cœur et aorte normaux.

Système nerveux. — Méninges normales : à l'incision s'écoule un peu de liquide céphalo-rachidien, peut-être un peu plus que normalement.

Cerveau normal, bulbe normal également. On a extrait le ganglion semi-lunaire droit. Il est hypertrophié et présente des arborisations vasculaires d'un rouge foncé.

Examen histologique. — *Foie.* — Ce qui frappe tout d'abord, c'est

l'existence d'une sclérose diffuse totale pigmentaire. La cirrhose se présente sous forme de larges tractus et de bandes minces, souvent continus, rarement isolés. Ces bandelettes fibreuses s'incurvent plus ou moins, parfois bien régulièrement, pour circonscrire des amas arrondis de parenchyme de dimension variable. Les uns, peu nombreux, rappellent le lobule d'une cirrhose péri-portale annulaire, avec centre sus-hépatique encore distinct, d'autres présentent la même disposition avec tractus fibreux allant d'un espace péri-portal au centre sus-hépatique circonscrivant ainsi un ou plusieurs segments. La veine sus-hépatique est parfois spécialement et d'une façon isolée le centre d'une travée de sclérose qui reste centrale, ou tend à rejoindre par de fins tractus les espaces portes sclérosés. Le plus souvent, les centres sus-hépatiques ne sont plus reconnaissables et des travées fibreuses secondaires, à développement considérable, ayant tendance à s'incurver, délimitent des portions de parenchyme qui semblent erratiques et ne peuvent être comprises suivant aucune des deux ordinations comme péri-portale ou sus-hépatique. C'est-à-dire que d'une façon générale il y a une sclérose annulaire diffuse, que cette sclérose est à la fois extra et intra-lobulaire, la variété extra-lobulaire l'emportant d'ailleurs en importance sur l'autre.

A un fort grossissement, les ramifications de la veine porte se montrent à peine touchées ; béantes, remplies de sang, elles paraissent confondues avec le tissu de sclérose avoisinant ; mais s'il y a périphlébite de contact, celle-ci ne les enserre pas pour les étouffer ; de plus, la paroi propre du canal veineux n'est pas en prolifération, il n'y a non plus aucun bourgeonnement intérieur qui fasse songer à l'endophlébite. Au contraire, les artères sont fréquemment en cause : l'épaississement progressif de leur tunique interne en stratifications concentriques peut aller jusqu'à la quasi-oblitération.

Les conduits biliaires des espaces ne se présentent pas toujours avec la netteté normale. Ces divers canaux biliaires ont une paroi fibreuse épaissie, souvent confondue avec la sclérose voisine, mais là encore manque la lésion interne ; l'épithélium est intact, bien nucléé, se colore vivement ; la cavité centrale est libre.

A proprement parler, la veine sus-hépatique ne prête pas à un exa-

men détaillé ; fréquemment on est réduit à la deviner sous forme d'une petite fente comblée de globules rouges, soit libre, soit entourée de sclérose. Plus souvent encore, on ne la retrouve plus même à l'état de vestige.

En somme, c'est une cirrhose essentiellement mixte, à ordination péri-portale prédominante, et accessoirement sus-hépatique. Dans l'espace porte, ce serait l'artère hépatique qui paraîtrait le plus directement en cause, l'élément veineux porte et le canalicule biliaire n'ayant avec la sclérose que des rapports de contiguïté.

Envisageant maintenant les relations des tractus fibreux avec les trabécules cellulaires, nous voyons que la plupart du temps la bande de sclérose contourne les masses parenchymateuses plus ou moins erratiques délimitées par la cirrhose biveineuse, sans les entamer ; il y a là comme une bordure fibreuse bien isolante, mais tout aussi souvent voit-on de larges bandes fibreuses fondamentales de fins tractus qui écartent, divergent, s'anastomosent, puis viennent rejoindre plus loin la bande fibreuse initiale, en délimitant en bordure de celle-ci une, deux, ou plusieurs rangées de cellules soit contiguës, soit plus ou moins dissociées par les ramifications du tractus fibreux. Sont-ce là, comme on l'a dit, des pseudo-canalicules biliaires ? On y voit des cellules hépatiques bien reconnaissables, et plus spécialement couvertes de pigment.

En certains points qui sont des carrefours de réunion ou de départ de plusieurs bandes scléreuses, il se forme un véritable réseau fibreux à fines mailles embrassant soit des cellules isolées, soit des cellules groupées qui peuvent faire songer à des pseudo-canalicules. En ces points limités, il semble en résumé, qu'il se passe un morcellement progressif des amas lobulaires par envahissement latéral de l'élément fibreux qui enverrait des expansions dans le parenchyme.

Cette cirrhose a évolué par poussées successives, car, s'il existe en certains points des bandes fibreuses formées de fibrilles ondulées parallèles, représentant le tissu de sclérose définitif adulte avec de rares éléments embryonnaires, ou même sans cellules jeunes, en bien d'autres points, les noyaux sont abondants, parfois disposés en amas nodaux, le plus souvent répartis en séries longitudinales ou circulaires suivant l'orientation du tissu fibreux.

Le *pigment* se trouve dans les travées fibreuses et dans les trabécules hépatiques.

Sur l'une quelconque des masses parenchymateuses circonscrites par la sclérose, on voit de fines traînées jaunâtres qui suivent les trabécules. Ce sont des amas pigmentaires qu'avec un grossissement plus fort on voit rapprochés bout à bout et séparés latéralement par des espaces clairs dans lesquels se voient fréquemment les noyaux cellulaires ; c'est-à-dire que le plus souvent ces amas couvrent la face d'une cellule en son milieu, sans la déborder. Pourtant, en plusieurs endroits, d'ordinaire vers le centre des pseudo-lobules hépatiques, quelques amas pigmentaires convergents se fusionnent, et forment des placards à contours plus ou moins arrondis, ou tout à fait irréguliers et en nombre variable.

Quant au pigment lui-même, il se présente sous des colorations diverses, apparaissant sous forme de granulations minuscules d'un jaune vif dans les points où il est discret, devenant jaune foncé, tirant sur le brun à mesure que l'agglomération est plus confluente.

Dans le tissu conjonctif, la pigmentation atteint son maximum. A un faible grossissement, elle se présente sous l'aspect de taches allongées, irrégulièrement disséminées, très foncées, pouvant atteindre le brun noirâtre, et d'autant plus confluentes que l'examen porte plus spécialement sur la partie centrale des tractus conjonctifs. C'est au niveau des carrefours conjonctifs péri-portaux que la confluence est au maximum, et là, la répartition de la matière granuleuse ne paraît subordonnée à la distribution anatomique d'aucun des organes vasculaires ou des conduits biliaires normaux. Le pigment se trouve en contiguïté avec leur tunique externe mais ne pénètre pas leurs parois. D'autre part, on voit bien en certains points des carrefours conjonctifs péri-portaux que la confluence est au maximum, et là, la répartition de la matière granuleuse ne paraît subordonnée à la distribution anatomique d'aucun des organes vasculaires ou des conduits biliaires normaux. Le pigment se trouve en contiguïté avec leur tunique externe mais ne pénètre pas leurs parois. D'autre part, on voit bien en certains points des carrefours conjonctifs la relation réciproque des bandes fibreuses avec les trabécules hépatiques. De fins tractus conjonctifs

pénètrent entre les éléments cellulaires, entourent des séries cellulaires ou des éléments isolés, et l'on peut en certains endroits voir d'une façon très nette les phases successives de formation de la sclérose et de sa pigmentation. C'est d'abord la dissociation des travées cellulaires par les fins prolongements conjonctifs, les cellules plus ou moins chargées de pigment conservant d'ailleurs leur aspect normal, — puis le tissu de sclérose s'épaissit, enserre les groupes cellulaires, — et, tandis que l'élément vivant, la cellule, se modifie (atrophie, coloration moins vive du protoplasma, le noyau pouvant d'ailleurs persister fort longtemps), le pigment reste inaltéré, ses granulations se rapprochent, deviennent confluentes, et le pigment demeure le seul vestige de l'existence passée de la cellule hépatique. D'une façon générale, la *cellule hépatique* n'est pas profondément atteinte. Peut-être un peu réduite dans ses dimensions, elle ne présente en aucun point la moindre trace de dégénérescence granuleuse ou graisseuse ; à peine quelques cellules sont-elles plus faiblement colorées que normalement ; les noyaux sont toujours d'une évidence parfaite. Même étouffées progressivement par la sclérose, ces cellules conservent une vitalité énergique, car leur noyau est souvent bien visible fort longtemps. D'autre part, il n'y a pas trace d'une irritation proliférative quelconque. Ces cellules sont cependant touchées ; la pigmentation normale en est la preuve ; mais c'est là la seule modification fonctionnelle bien évidente.

Reins. — Peu de particularités histologiques. Il n'est guère à signaler que des traînées pigmentaires en quelques points, réparties tantôt dans l'épithélium des tubes contournés, plus souvent dans celui des branches descendantes des anses de Henle.

En certains points le pigment est extra-pariétal, et paraît disposé suivant un tractus capillaire.

En résumé, pas de sclérose rénale, pas de pigmentation spéciale, sauf quelques parcelles évidemment en cours d'élimination.

Capsules surrénales. — Toute la substance médullaire a subi un travail de désagrégation ; il ne reste que la capsule et une couche sous-jacente de la substance corticale. Or, dans les points qui confinent à la capsule, il y a des amas pigmentaires très nombreux, sans qu'il soit d'ailleurs possible d'interpréter l'ordination de la lésion. Cepen-

dant une artériole d'un certain calibre, épaissie, visiblement atteinte d'endartérite et de péri-artérite, montre du pigment enclavé dans sa paroi fibreuse ; et ici encore, pigmentation et sclérose se réunissent, leur mode de répartition semble dominé par la lésion artérielle.

La *rate* présente plusieurs plaques fibreuses de périsplénite ancienne. Sur les coupes histologiques, au lieu de l'aspect normal, offrant des amas de sang et de leucocytes bourrant un réticulum qui devient visible après l'action du pinceau, on constate une quantité de sang et de leucocytes bien au-dessous de la moyenne, des seconds surtout. Quant à l'élément fibreux, il est considérablement augmenté. On voit des travées fibreuses irrégulièrement disséminées, en plein parenchyme ; tissu de sclérose adulte, dont on voit d'emblée les relations intimes avec le système artériel. En effet, il n'est guère d'artérioles qui ne soient frappées d'endartérite et de péri-artérite ; quelques-unes même sont presque oblitérées. La sclérose du système artériel, ainsi dominante, entraîne la sclérose corrélative des corpuscules de Malpighi, dont pas un ne semble avoir échappé à la transformation fibreuse. Le système veineux paraît intact. Enfin, dans ce parenchyme, il y a du pigment, en gros grains et en grains disséminés. Ce pigment est ici ce qu'il est dans le foie ; mais il y a lieu de faire remarquer qu'on ne le rencontre guère dans le tissu scléreux, mais bien dans les mailles spléniques, au contact du sang et des leucocytes. Ceci dénote bien que la pigmentation est un fait indépendant de la sclérose et que de plus elle lui est postérieure.

Pancréas. — Par suite d'un accident de préparation, les coupes n'ont pu être valables pour un examen microscopique. Il n'en reste pas moins cette constatation évidente à l'œil nu : une sclérose pigmentée.

Observation VII. — *Diabète nerveux. — Antécédents héréditaires névropathiques.* — Thiroloix. Thèse sur le *Diabète pancréatique*, 1891.

B..., 39 ans, cuiseur, entre le 16 juillet 1891 à l'Hôtel-Dieu.

Les antécédents héréditaires sont des plus remarquables au point de vue névropathique. Il a, comme on va le voir, toute une parenté d'aliénés.

Son père, homme extrêmement nerveux, emporté, grand buveur d'alcool, se pend à l'âge de 71 ans. Sa mère, faible d'esprit, rhumatisante, meurt d'hydropisie à 67 ans. De ses trois frères, un fuit la maison paternelle à 15 ans, le deuxième devient fou et meurt dans un asile d'aliénés, le troisième se pend à l'âge de 32 ans. De ses deux sœurs, l'une est très intelligente ; la deuxième, dans la convalescence d'une fièvre typhoïde, comme cela était arrivé pour un de ses frères, devint folle. Enfin, une cousine du côté maternel, à la suite d'une grande joie (gain d'un lot), est aussi frappée par la folie.

Les antécédents personnels de B... n'offrent pas moins d'intérêt. Étant jeune, il a de l'incontinence nocturne d'urine, de la polyurie. Son intelligence est faible, et ce n'est que difficilement qu'il apprend à lire. Marié, il a 3 enfants, tous bien portants.

Il est presque impossible de déterminer avec précision le début de ce diabète. Le malade se rappelle seulement qu'il y a quatre ans (en 1888), étant à la moisson, il était, à chaque instant, obligé de boire et d'uriner. Ces phénomènes, à l'occasion d'une pneumonie, s'accusent et forcent le malade à recourir aux conseils d'un médecin, qui met en évidence la glycosurie. Les phénomènes de dénutrition s'accusent. Une paraplégie précédée de douleurs fulgurantes survient ; il est adressé alors (4 décembre 1889) à M. le professeur Charcot. L'observation du malade, pendant son séjour à la Salpêtrière, a été publiée, en mai 1890, dans les *Archives de Neurologie*. Elle relate une paraplégie avec des phénomènes diabétiques très accusés (glycose, 1 kil. 35 ; urée, 100 à 191 gr.). Il sort le 18 mars 1890, très amélioré. Tous les phénomènes : paraplégie, glycosurie (343 gr.), azoturie (90 gr.), étaient en décroissance.

Pendant son séjour à la Pitié (juillet à octobre 1890), dans le service de M. Audhoui, nous avons pu, grâce à l'obligeance de notre ami M. Bergé, suivre ce malade. Les membres inférieurs sont extrêmement faibles ; la glycosurie, l'azoturie, la polyurie sont revenues à leur taux du début. Il passe ensuite successivement dans les services de M. le professeur Jaccoud et de M. Panas, où on constate la cataracte double. Partout les phénomènes diabétiques sont mis en évidence.

État actuel. — B... est un homme petit, à facies ridé, vieillot. Sa tête est petite, déformée, aplatie de chaque côté ; le front est bas, la mâchoire inférieure est proéminente. Les oreilles, larges, sont détachées et présentent non seulement un lobule de Dornin très accusé, mais une adhérence de tout le lobule. Les pieds sont plats. La peau est sèche, rugueuse. La nuit, elle est le siège de pesanteur, de brûlures tellement vives qu'il est obligé de coucher nu. La marche est aujourd'hui encore difficile. L'intelligence est amoindrie ; la mémoire est pénible. Facultés génésiques et réflexes plantaires abolis. Artères temporales et radiales sclérosées.

Le malade pèse 51 kil., urine environ 14 litres d'urine, et élimine environ de 900 à 1.100 grammes de sucre, avec 200 à 250 grammes d'urée par 24 heures. Les digestions sont bonnes. Débâcles diarrhéiques rares. Selles horriblement fétides.

Le début, les énormes quantités d'azote et de glycose éliminés en font un diabète pancréatique. L'hérédité, les phénomènes nerveux si curieux présentés par le malade, la longue durée, font pencher, au contraire, le diagnostic vers un diabète d'origine nerveuse.

5 *janvier* 1892, encore en observation.

Observation VIII. — *Sclérose bulbaire et diabète maigre. — Tuberculose et infection pneumococcique des poumons.* — Lancereaux, *Traité des maladies du foie et du pancréas*, 1899.

B... camionneur, 46 ans, a perdu sa mère à l'âge de 40 ans dans un asile d'aliénés ; son père, âgé de 71 ans, se porte bien, à part quelques accès d'asthme ; quant à lui, il n'a jamais eu de maladie infectieuse aiguë ou chronique et il est demeuré sobre. Gagnant largement sa vie, il était bien logé, bien nourri et jouissait d'une parfaite santé, quoique un peu obèse (190 livres). Il raconte qu'en février (21), il s'éveilla tout à coup, vers minuit, avec une grande soif, se mit à boire plusieurs verres d'eau, et remarqua, en se levant, qu'il avait uriné involontairement dans le lit, bien qu'il n'eût jamais été dans la nécessité de se servir de vase la nuit. Le lendemain, une soif inextinguible l'oblige à entrer chez un marchand de vins pour vider une carafe d'eau, il

urine en proportion ; mais en outre, il ingère plus d'aliments qu'auparavant, à tel point que sa femme, ne comprenant rien à cet appétit subit, met sous clef le pain et la viande, de crainte qu'il n'en vienne à tout dévorer. Deux jours plus tard, il se sent tellement faible qu'il ne peut se lever, et à cet anéantissement des forces physiques s'ajoute bientôt un effondrement complet des facultés mentales, car il nous dit : « Je ne lis plus, je ne pense même plus, et quoique je laisse ma femme et mes enfants dans la misère, je n' ai plus la forcede m'intéresser à eux, j'oublie tout. » Les fonctions génésiques, désirs et aptitudes, s'étaient radicalement supprimées au bout de quelques jours.

Pendant le premier mois de cette maladie, la quantité d'urines émise dans les 24 heures, oscille entre 16 et 18 litres. Une analyse faite par un pharmacien de la ville donne les chiffres suivants : glycose, 600 grammes ; urée, 96 grammes. Le 28 août 1891, ce malade, admis dans notre service hospitalier, raconte que, du 23 février à ce jour, les phénomènes de sa maladie n'ont pas sensiblement varié : polydipsie (12 à 20 litres), polyphagie (2 kilogr. de viande, 4 livres de pain environ), et, néanmoins, émaciation progressive. Déjà en mars, il ne pesait plus que 161 livres, en juillet 142, et, à son entrée à l'hôpital, 132. A cette époque, la peau est sèche, rugueuse, ridée, trop large pour les membres décharnés ; le pannicule adipeux a totalement disparu, le teint est bon et la face, colorée, tranche sur le reste du corps qui dénote le marasme. La langue est sèche, rôtie, vernissée, les selles sont régulières, quotidiennes, sans coliques, sans débâcle diarrhéique, et sans aucun autre phénomène anormal qu'une fétidité excessive. Légère blépharite ciliaire, varices aux jambes, quelques craquements secs dans les articulations tibio-fémorales, léger œdème des extrémités inférieures (dos du pied et tiers inférieur de la jambe), myxœdème très accusé au niveau des pectoraux, abolition des réflexes patellaires, impossibilité de rester debout et de marcher plus de quelques minutes sans fatigue douloureuse dans les mollets et dans les cuisses.

Il n'existe aucune douleur spontanée, viscérale, musculaire ou névralgique. La sensibilité générale et les organes sensoriels sont normaux ; la mémoire des faits anciens est très nette, mais il y a oubli

rapide des choses récentes et impossibilité absolue de tout effort de volonté ; la main droite marque à l'échelle dynamométrique 23, la main gauche 19, absence complète de tremblement. La respiration est rude aux deux sommets pulmonaires en arrière et dans les fosses sus-épineuses où il existe de la submatité et de la résistance sous le doigt percuté ; absence d'expectoration, toux fréquente, quinteuse et surtout nocturne, 20 respirations à la minute, 84 pulsations ; la tension artérielle est de 18 ; les artères sont légèrement résistantes ; le foie déborde de deux à trois travers de doigt les fausses côtes.

Ce malade ne voulant accepter aucun régime spécial, la quantité des urines, pendant les mois d'août, septembre, octobre, novembre et décembre, varie entre 12 et 18 litres. L'analyse qui en est faite tous les 3 ou 4 jours donne, par 24 heures, des chiffres qui oscillent, pour la glycose, entre 694 et 1193 grammes, pour l'urée entre 44 et 155 gr.; les aliments comprennent 2 à 3 kilogr. de viande et 3 livres de pain, des légumes, du vin et de la bière (4 litres en décembre). Du 1er au 5 septembre, du 18 au 23 septembre, du 21 au 23 octobre, nous avons à combattre des crises d'intoxication diabétique pendant lesquelles les urines tombent de 18 litres à 8 et 4 litres, la glycose à 412 et même à 357 grammes, l'urée à 40 et 29 grammes par 24 heures. Chaque crise s'annonce par une exagération dans la faiblesse et la sensation de lassitude ; puis, les masses musculaires deviennent douloureuses, il se produit une céphalée, surtout occipitale ; le taux des urines baisse et apparaissent des vomissements bilieux, verdâtres, une diarrhée blanche, profuse et une prostration extrême avec délire nocturne (purgatifs drastiques, lavement des peintres, pilules diurétiques). Au bout de quelques jours de traitement, les urines, la glycose et l'urée reprennent leurs chiffres antérieurs, et la santé générale devient meilleure.

Du 10 au 21 novembre, le malade se soumet au régime du pain de gluten, et prend chaque soir de 2 à 4 grammes d'antipyrine. Sous cette influence, les urines tombent de 18 à 6 litres, la glycosurie de 1093 à 451 grammes, l'urée de 142 à 78 grammes. Ce médicament ayant été cessé à la demande formelle du malade qui se plaint de crampes d'estomac, de vertiges, de prostration et de perte d'appétit, les uri-

nes restent pendant 6 jours confinées aux chiffres de 6 à 8 litres, avec 500 grammes de sucre et 80 grammes d'urée environ ; puis elles remontent brusquement à des chiffres inconnus jusqu'alors, 22 et 23 litres, avec plus de 1100 grammes de sucre et 150 grammes d'urée. Vers la fin de décembre et pendant le cours de janvier, tandis que l'émaciation et la perte des forces progressent, la courbe des urines baisse entre 8 et 12 litres, et on y observe de l'albumine durant quelques jours. La glycosurie et l'urée marchent parallèlement en février et en mars, puisque l'une oscille entre 293 et 123 grammes, l'autre entre 79 et 29 ; malgré une diminution considérable de l'appétit, les chiffres de l'urée sont toujours notables. La température oscille entre 36°4 et 37°3 ; le pouls, régulier, offre de 80 à 90 pulsations, la respiration, malgré l'évolution rapide d'une tuberculose pulmonaire, n'est ni gênée, ni fréquente. L'expectoration, devenue purulente en septembre, contient des bacilles ; la toux fréquente, quinteuse, pénible, cède à peine à l'administration de doses élevées de sulfonal, d'opium ou de chloral. La céphalée, dans les deux derniers mois, devient continue, et s'accompagne d'une insomnie rebelle à toutes les médications (15 centigrammes d'opium ou 4 gr. 50 de chloral). L'amaigrissement va sans cesse en progressant, ainsi que l'indiquent les points suivants :

29 août	132 livres.
1er octobre	122 —
8 décembre	113 —
20 janvier (1892).	103 —
5 mars.	97 —

Dans les premiers jours de mars la perte des forces devient telle que le malade ne peut plus marcher sans trébucher et tomber. A partir du 3 mars, il ne quitte plus le lit, et d'ailleurs, il est complètement décharné. Les membres inférieurs sont le siège d'un œdème translucide, et le patient, n'ayant plus la force de se mouvoir seul, reste couché en chien de fusil. Les paupières sont closes et agglutinées par un pus jaunâtre, épais, que la religieuse du service enlève à chaque instant ; la mâchoire inférieure est pendante avec une langue rôtie, brunâtre, les dents sont cariées. Le malade cesse de répondre aux questions et cependant, il se plaint amèrement de son impuissance à garder les

urines et les matières fécales qui le souillent ; il continue à prendre quelques œufs, un peu de pain et de bière. Cet état persiste encore jusqu'au 25 mars, époque où il refuse tout aliment solide, ne voulant plus accepter qu'une petite quantité de bière. Dans la nuit, il a le délire, marmotte des mots sans suite, essaie de changer de place sans y parvenir. Dans la journée du 26, il peut encore réclamer de la bière, parler de sa femme et de ses enfants, et dire qu'il ne souffre pas ; température 36°, pouls 73, respiration 24. Dans l'après-midi réapparition du délire et perte de la notion du monde extérieur, collapsus, coma, quelques légers gémissements, sans aucun mouvement, et mort le lendemain à 6 heures du matin.

Autopsie. — Cadavre émacié, extrémités inférieures infiltrées de sérosité et parsemées d'ecchymoses, de taches purpuriques, d'abcès sous-cutanés, de furoncles ; escharres sacrées et fessières. Le panicule adipeux a totalement disparu, les muscles sont réduits à des lames rougeâtres et de consistance normale.

Les plèvres adhèrent aux sommets des deux poumons qui sont infiltrés de tubercules, et présentent des excavations multiples, de l'étendue d'une aveline ou d'une fève, remplies d'un pus verdâtre, extrêmement épais. Les ganglions du hile des poumons sont volumineux, noirâtres, avec dépôts caséeux. Les voies aériennes : larynx, trachée et grosses bronches, sont congestionnées. La membrane muqueuse bronchique est ulcérée par places et parsemée de granulations tuberculeuses semi-transparentes. Le cœur est flasque, mou et décoloré, le ventricule gauche, revenu sur lui-même est vide, tandis que les cavités droites sont dilatées, remplies de caillots denses, fibrineux, blanchâtres qui se continuent dans le tronc de l'artère pulmonaire. L'aorte, peu altérée dans sa première portion, est le siège de plaques athéromateuses qui augmentent de nombre, d'étendue et de profondeur, dans les régions thoracique et abdominale. Les troncs artériels qui en partent sont tous dilatés, variqueux (principalement les artères splénique, hépatique, mésentérique supérieure). Les troncs nerveux de la cavité thoracique paraissent intacts.

Les feuillets péritonéaux (grand épiploon, mésentère) ne renferment pas trace de graisse.

Le *foie*, notablement augmenté de volume et de consistance, présente, au niveau des espaces portes, une multitude de petites granulations tuberculeuses demi-transparentes. La vésicule biliaire, revenue sur elle-même, a ses parois épaissies ; les voies biliaires sont libres. La bile, très peu abondante, une cuillerée à café à peine, est granuleuse, jaunâtre, sans calculs. La rate, assez ferme, du poids de 230 grammes, ne présente ni tubercules, ni suppuration. Les reins, volumineux, pèsent : le droit 380 grammes, le gauche 395 grammes. Leur surface libre est parsemée d'abcès du volume d'un grain de millet à un pois. Le parenchyme qui sépare ces abcès est d'un rouge intense, violacé. Sur une coupe, la substance corticale est tuméfiée (2 centimètres et demi) et jaunâtre, tandis que la substance pyramidale violacée, se trouve effacée par les colonnes de Bertin hypertrophiées. Le pus des abcès examiné sur lamelles (violet de gentiane et Gram) présente une seule variété de microcoques encapsulés. Des souris inoculées avec le produit du raclage succombent en trente-huit heures d'infection pneumococcique. Les calices et les bassinets ne sont pas dilatés et ne contiennent pas de pus ; leur membrane muqueuse n'est point parsemée de points hémorrhagiques. L'urine, renfermée dans la vessie (120 grammes) est limpide, d'un jaune d'or, elle renferme du sucre et de l'albumine en très notable proportion. Les vésicules séminales, la prostate, les testicules sont normaux, les capsules surrénales, volumineuses et non caséeuses.

L'estomac, petit et revenu sur lui-même, contrairement à ce qui existe en général dans les autopsies de diabétiques, mesure transversalement 15 centimètres, verticalement 10 centimètres. Sa membrane muqueuse, fortement plissée, n'est ni ulcérée, ni ecchymotique, les intestins sont sans lésions.

Le *pancréas*, d'une longueur de 20 centimètres, de consistance ferme, offre une teinte blanc grisâtre et un aspect lobulé ; sa tête, volumineuse, mesure dans son diamètre vertical 9 centimètres, dans son diamètre antéro-postérieur 3 centimètres ; au niveau du corps on note, verticalement, 3 cent. 5, et d'avant en arrière, 2 centimètres. A la coupe, cet organe n'est nullement sclérosé et ses lobules sont séparés par un tissu conjonctif lamelleux, peu abondant. Le canal de Wirsung, du volume d'une plume d'oie, est libre dans toute son étendue, ainsi

que le canal accessoire. L'examen histologique du parenchyme offre une réaction et une apparence normales des cellules pancréatiques, avec absence de toute altération du stroma conjonctivo-vasculaire. La dissection du plexus solaire démontre que le ganglion semi-lunaire gauche est plus volumineux que celui de droite, mais sans lésion appréciable.

Les *os du crâne* sont atrophiés et friables. La *pie-mère*, au niveau de tous les sillons et scissures de la face convexe des hémisphères cérébraux, présente une teinte jaunâtre et se détache difficilement des circonvolutions ; ses prolongements sont œdématiés et infiltrés d'un pus qui renferme des pneumocoques. La substance cérébrale est diffluente, mais ne présente ni abcès, ni foyer de ramollissement, ni foyer hémorrhagique. La protubérance et le cervelet sont sains ; il en est de même du plexus choroïde et de l'épendyme du plancher du 4e ventricule ; une série de coupes, aussi peu espacées que possible, pratiquées perpendiculairement à ce dernier, permettent de constater à quelques millimètres au-dessous et un peu en dehors de l'aile blanche interne, l'existence d'une plaque scléreuse, blanche, brillante, nacrée, perforée de 5 ou 6 orifices, et dont le contour, de coloration jaunâtre, tranche sur un fond blanc grisâtre. Cette plaque, de forme lenticulaire, ne se sépare pas nettement du tissu voisin et se fond peu à peu avec lui, elle se retrouve dans d'autres coupes jusqu'à la hauteur d'un plan horizontal passant par le bec du calamus, et mesure verticalement 5 à 6 millimètres ; sous-jacente au plancher du 4e ventricule, elle occupe la portion gauche du bulbe et présente d'autant plus de netteté que la portion droite n'est pas lésée. Des coupes microscopiques du bulbe, durcies par l'alcool et colorées par l'hématoxyline, permettent de reconnaître que cette lésion est formée d'un tissu connectif très riche en noyaux embryonnaires, et traversé par des artérioles dont la tunique externe est fort épaissie. La moelle épinière, dans toute son étendue, paraît normale ; il n'y a ni ilots de dégénérescence, ni foyer de ramollissement. La pie-mère médullaire, comme la pie-mère encéphalique, est infiltrée de pus.

Observation IX. — *Diabète pancréatique. — Début brusque. — Disparition de la glycosurie vingt-neuf jours avant la mort. — Durée : quatre ans et demi. — Atrophie du pancréas. — Pas de lithiase. — Hypertrophie et sclérose des ganglions semi-lunaires. — Atrophie et état kystique des capsules surrénales.* — Thiroloix, Thèse Paris, 1891 (Obs. I).

M... Emile, jardinier, âgé de 45 ans, entré, le 23 juin 1891, à l'Hôtel-Dieu, salle St-Denis, n° 14, dans le service de M. Lancereaux.

M... est un homme robuste, très bien constitué, dans les antécédents pathologiques duquel on ne relève que des fièvres intermittentes contractées en Afrique à l'âge de 21 ans. Sa santé était excellente et il exerçait facilement son métier de jardinier, quand, au début d'avril 1887, à l'âge de 41 ans, il fut pris brusquement d'une soif intense et d'une polyphagie excessive. Ces accidents survinrent sans cause appréciable, sans symptômes prémonitoires d'aucune sorte, et atteignirent leur apogée en quelques jours ; le malade buvait 12 à 15 litres de boisson, mangeait trois ou quatre livres de pain et beaucoup d'autres aliments ; il se rendait d'autant mieux compte de l'augmentation de son appétit que, travaillant la nuit dans les serres de la Ville de Paris, il était obligé d'emporter une grande quantité d'aliments et de boissons. En même temps les forces déclinèrent considérablement, le malade se fatiguait au moindre effort. Les forces viriles diminuèrent dans la même proportion, et bientôt le malade qui jusque-là avait régulièrement des rapports sexuels tous les jours, devint complètement impuissant.

Tous ces symptômes se constituèrent rapidement, dans l'espace d'un mois environ, puis restèrent stationnaires. Bientôt il s'y ajouta des troubles visuels : diplopie, amblyopie passagère.

Au bout de 18 mois, la dépression excessive des forces empêcha le malade de continuer son service. Vers cette époque, un pharmacien aurait constaté que ses urines contenaient 70 gr. de sucre par litre avec 8 à 9 litres d'urine. C'est à ce moment, d'ailleurs, que tous les accident furent à leur maximum d'intensité.

A partir de cette époque, les mêmes symptômes persistèrent, mais

allèrent plutôt en s'atténuant légèrement ; la polydipsie et la polyphagie décrurent un peu ; cependant la mémoire diminua beaucoup, l'intelligence devint plus obtuse, la vue baissa considérablement et il apparut des douleurs dans les jambes et les genoux ; douleurs continuelles et assez fortes, spontanées, survenant surtout la nuit, et qui, jointes aux autres symptômes, déterminèrent le malade à entrer à l'hôpital le 25 juin 1891.

A ce moment, nous constatons l'amaigrissement considérable du malade, son poids est tombé à 68 kil. alors qu'il était de 80 avant le début de sa maladie. Les articulations sont le siège de craquements ; les artères sont dures et la tension artérielle est de 25 au sphygmomanomètre de Potain ; blépharite ciliaire ; calvitie. Disparition complète du réflexe rotulien. On note une légère hypertrophie du cœur, avec une exagération du 2e son. Submatité aux deux sommets du poumon avec respiration rude. En ce moment son appétit a considérablement diminué, il ne mange pas plus qu'un homme sain. Les urines montent à 6 litres environ, et contiennent 60 gr. de sucre et 36 gr. d'urée par litre.

Pendant toute la durée de son séjour à l'hôpital, le malade a continué de maigrir. L'appétit et la soif encore assez forts au début ont diminué progressivement pour s'éteindre complètement, le malade refusant la viande et le pain, ne pouvant manger que du raisin ou du melon ; les forces déclinèrent aussi très vite.

Au commencement du mois de juillet, le malade commence à tousser, à expectorer et à transpirer la nuit. On constate des craquements aux deux sommets. Quelques jours après apparaît une hémoptysie légère constituée par des crachats sanglants, qui se continue pendant une quinzaine de jours, en même temps que les signes stéthoscopiques de la fonte tuberculeuse s'accentuent considérablement et qu'apparaissent des signes cavitaires ; l'expectoration nummulaire est caractéristique.

Urines. — Pendant tout son séjour, les analyses d'urines, faites régulièrement toutes les semaines, ont montré que la quantité de sucre se maintenait invariablement entre 60 et 70 gr., l'urée entre 6 et 7 gr. 5 par litre. La quantité d'urine se maintint aussi constamment

entre 5 et 6 litres par jour, de sorte que la quantité de sucre rendu oscilla entre 300 ou 400 gr., l'urée entre 30 et 42 gr. par jour. Les phosphates ont varié entre 2 gr. et 2 gr. 15 par litre.

Le 10 septembre, le malade veut absolument sortir. Il est dans un état de cachexie extrême, son poids est tombé à 48 kil., les forces ont complètement disparu, il ne peut marcher sans être soutenu, et est couvert de sueurs au bout de quelques pas.

6 *octobre.* — Le malade rentre dans le service.

Le malade ne mange plus qu'un peu de bouillon. Dégoût absolu pour les aliments. Tuberculose pulmonaire arrivée à la période cavitaire. Bacilles dans l'expectoration purulente. Urines peu abondantes (2 litres). Densité : 1025. Pas trace de sucre. Pas d'albumine. Urée, 25 gr. par litre. Température, 37°4.

Chaque jour les urines sont examinées : pas de sucre. Le malade n'est plus qu'un tuberculeux pulmonaire vulgaire.

Le 29, amaigrissement extrême (poids 42 kilogr.). Ne répond qu'avec peine aux questions qu'on lui pose. La voix est éteinte. Torpeur continuelle.

Les yeux sont excavés, cerclés de noir. Le teint est terreux, les pommettes saillantes.

Peau terne, squameuse, sèche, rude au toucher. Pas d'œdème des extrémités.

Urines, un litre ; densité, 1026. Ni sucre ni albumine. Urée, 20 grammes par litre. Acide phosphorique, 4 gr. 10.

2 *novembre.* — Agitation toute la nuit. Pourtant, ce matin, il répond avec la plus grande lucidité. Le pouls est ralenti, intermittent (150 pulsations par minute). Toutes les masses musculaires ont fondu ; le malade n'est plus littéralement qu'un squelette. La langue est sèche, recouverte d'un enduit brunâtre. Température, 35°. Urines, 400 grammes ; densité, 1022. Ni albumine, ni sucre. Urée, 35 grammes. Acide phosphorique, 6 gr. 80 par litre.

3 *novembre.* — Le malade a été calme toute la journée d'hier. Il poussait de temps à autre quelques cris plaintifs. Cette nuit, vers deux heures, il s'est mis à râler.

Il meurt à 7 heures du matin. L'urine émise dans les dernières

heures ne contient pas de sucre. La température jusqu'aux derniers jours est cantonnée aux environs de 37°.

Autopsie. — Parois du crâne non friables. Épaisseur normale. Circonvolutions pâles. La pie-mère se détache facilement. Pas d'altération des plexus choroïdes, des ventricules latéraux, de la toile choroïdienne du troisième ventricule. La substance cérébrale a sa consistance normale ; pas de piqueté hémorrhagique.

Bulbe. — Les plexus choroïdes du quatrième ventricule sont normaux. État anémique du plancher du quatrième ventricule. Les coupes de la protubérance, du bulbe, du cervelet, ne présentent aucune altération. La moelle, examinée dans toute son étendue, ne présente pas de lésion méningée ou nerveuse appréciable à l'œil nu.

Cavité thoracique. — Pas de liquide dans les plèvres. Les poumons droit et gauche sont farcis de gros tubercules. Cavité aux deux sommets. Les ganglions intertrachéobronchiques, prétrachéobronchiques, sous et sus-bronchiques sont hypertrophiés, noirâtres, caséeux.

Le *péricarde* n'est pas altéré. Pas de liquide.

Cœur. — Légère hypertrophie aux dépens du ventricule gauche. N'est pas surchargé de graisse. L'épaisseur de la paroi à sa partie moyenne est de 2 centimètres.

Les valvules de la mitrale sont souples. — Les piliers de la mitrale sont fermes, légèrement indurés. Les valvules aortiques sont souples, suffisantes. Les orifices des coronaires sont libres. L'aorte à son origine est dilatée et mesure 10 cent. et demi de circonférence.

L'aorte thoracique, dans toute son étendue, ne présente aucune plaque athéromateuse ni tache graisseuse ; sa surface est parfaitement unie, très souple. Pas de périaortite.

Le *ventricule droit* n'est pas dilaté. Paroi normale (épaisseur, 5 millim.). Les valvules tricuspides et sigmoïdes pulmonaires sont normales.

Le cœur pèse 360 grammes.

Cavité abdominale. — Renferme environ 4 litres de liquide limpide, citrin.

L'*aorte abdominale* contraste par les inégalités de sa face interne avec l'aspect brillant de l'aorte thoracique. Elle est pavée dans toute

son étendue de plaques athéromateuses à bords irréguliers. Ces plaques font dans la lumière des vaisseaux une saillie notable.

Les orifices du tronc cœliaque et de la mésentérique supérieure sont notablement dilatés.

Foie. — Poids, 1200 grammes. Surface régulière. Apparence normale. La vésicule biliaire est dilatée ; elle renferme une bile transparente, jaunâtre, limpide. Pas de calculs.

A la coupe, le parenchyme hépatique présente une résistance et une couleur normales. Pas de congestion, ni de dégénérescence graisseuse. La teinture d'iode ne donne pas la réaction amyloïde.

Rate. — Poids, 180 grammes. Quelques plaques de périsplénite, substance ferme, tractus conjonctif du parenchyme très net. Pas d'hypertrophie des corpuscules de Malpighi.

Rein gauche atrophié (100 gr.), présente dans sa partie moyenne une cicatrice fibreuse qui s'étend jusqu'au niveau des calices, sectionnant ainsi le rein en deux parties égales. Ce qui reste du rein offre une substance corticale moindre d'épaisseur, alors que la substance pyramidale a totalement disparu par suite du développement du calice et du bassinet. De ce côté, l'uretère a un diamètre plus considérable que normalement. Il n'existe aucun obstacle sur l'uretère correspondant.

Rein droit (320 gr.). — La capsule se détache facilement. Le rein est hypertrophié dans tous ses diamètres, mais il produit le type normal.

A la coupe, le parenchyme est ferme, résistant, blanc grisâtre. La substance corticale a son épaisseur normale. Pas de kystes. Pas de dégénérescence amyloïde. Les artères de la voûte sont très dilatées.

Les *capsules surrénales* droite et gauche sont atrophiées. Leur surface est irrégulière, bosselée. Chacune pèse environ 4 gr. et demi. Incisées, elles se montrent formées d'une coque avec une cavité centrale qui occupe toute l'étendue de la capsule surrénale. On peut facilement y introduire le pouce. La face interne de la capsule est lisse, régulière, jaune chamois ; elle offre l'apparence d'un doigt de gant.

Il n'y a pas d'épaississement partiel de la paroi, pas de nodule caséeux (la paroi mesure 3 millim. d'épaisseur).

Sur tous les nerfs qui avoisinent la capsule, on voit disséminés une multitude de petits ganglions nerveux, gros comme des pois.

Estomac, mesure :

27 centimètres dans son diamètre transversal,

16 centimètres dans son diamètre vertical.

La surface interne ne présente aucune ecchymose.

Vessie, remplie d'urine (400 gr. environ).

Testicules, normaux ; vésicules séminales, normales.

L'*intestin grêle* et le *gros intestin* renferment des matières parfaitement colorées.

Veines fémorales, ne sont pas thrombosées.

Pancréas, est réduit à l'état d'une bande transversale longue de 21 centimètres ; son diamètre vertical dans la portion splénique est de 2 centimètres ; l'organe conserve ce diamètre jusqu'au niveau de la tête, qui, elle, mesure 5 centimètres.

Le canal cholédoque, pour arriver à l'intestin, passe au milieu d'un tissu fibreux extrêmement dense ; sa lumière est parfaitement libre ; la bile s'écoule avec la plus grande facilité dans l'ampoule de Vater. Il est impossible de retrouver l'orifice intestinal du canal de Wirsung.

L'incision de la tête pancréatique fait tomber sur une poche grosse comme une petite noix, remplie d'un liquide citrin ; la paroi de la poche, de quelques millimètres d'épaisseur, présente une surface interne extrêmement irrégulière, représentée par les lobules du parenchyme pancréatique encore très nets à ce niveau ; elle s'est développée aux dépens du canal pancréatique accessoire, car elle siège au-dessus d'un tractus fibreux très dense, dont la lumière centrale punctiforme représente le canal principal. Si par la dissection on essaie de poursuivre le canal de Wirsung branché par cette poche, on est bientôt arrêté par un cul-de-sac.

Le parenchyme pancréatique a été sectionné dans une multitude d'endroits pour mettre en évidence le canal qu'on ne pouvait poursuivre. Or, sur chacune des surfaces de section apparaît le canal de Wirsung extrêmement réduit dans ses diamètres, et ne permettant l'introduction que d'un crin. Il était impossible d'examiner le canal dans une étendue de plus d'un centimètre, car on tombait bientôt sur des brides

cicatricielles qui en oblitéraient la lumière. En aucun autre point que la tête, il n'y avait de dilatation kystique.

Sur toutes les surfaces des coupes, des lobules pancréatiques apparaissent encore très nettement ; par la pression on les fait saillir hors de leurs gaines conjonctives.

Le pancréas semble avoir subi l'atrophie simple avec oblitérations multiples de ses canaux excréteurs.

Entre l'artère splénique et le bord supérieur du pancréas, se voient, au milieu de gros filets nerveux, un grand nombre de ganglions nerveux, les uns gros comme un grain de riz sec, les autres comme des grains de café.

Le volume de l'artère mésentérique, à sa naissance, est de 2 centimètres de circonférence, et 2 centimètres et demi quelques millimètres plus bas.

Le *ganglion semi-lunaire droit* mesure :

Diamètre transversal	4 centimètres.
— vertical externe	25 millimètres.
— — interne	9 —
L'épaisseur du ganglion est de . . .	5 —

Le *ganglion droit* est dur, fibreux, grisâtre.

Le *ganglion gauche* mesure :

Longueur diamètre transversal . .	5 centimètres.
— — vertical. . . .	2 —
Epaisseur	8 millimètres.

Tronc cœliaque, mesure, à son origine, 2 centimètres.

L'*artère hépatique*, 25 millimètres.

L'*artère splénique* mesure :

Au niveau de sa partie moyenne. . .	19 millimètres.
— de sa partie dilatée terminale.	2 centimètres.
— de sa naissance	19 millimètres.

Tous les troncs nerveux qui émanent du plexus solaire pour irradier vers les plexus hépatique, splénique, mésentérique supérieur et surrénaux, sont semés d'une multitude de ganglions, les uns gros comme

des fèves, les autres comme des pois. Les premiers sont nettement des ganglions lymphatiques et sont noirâtres, et, parmi eux, quelques-uns sont infiltrés de matière caséeuse ; les autres sont branchés sur les ramifications nerveuses.

On voit partir de leur périphérie des filets nerveux qui les unissent aux branches voisines. Des coupes d'un fragment de pancréas, pris deux heures après la mort et durci dans l'alcool absolu, montrent une sclérose interacineuse très accusée et intraacineuse légère ; les éléments nobles ont des contours nets, un protoplasma clair et un noyau qui se colore parfaitement (picro-carmin, hématoxyline). Des ganglions semi-lunaires sont sclérosés, mais les cellules ont leur aspect normal. Les coupes, mises en parallèle avec des coupes de ganglions sains, tranchent par leur extrême abondance en ces éléments.

Observation X. — Recueil de 3 observations tirées du « *Diabète sucré chez la femme* » par Lécorché.

I. — Obs. 91. — *Diabète latent. — Mari diabétique. — Trois enfants et deux fausses couches.* — Mme D..., âgée de cinquante-sept ans. Pas de diabète, ni de goutte dans la famille ; toujours bien portante. Digestions bonnes. Trois enfants, deux fausses couches. Présente sous la peau des avant-bras et de l'abdomen de nombreuses petites tumeurs arrondies et indurées, dont la nature reste indéterminée.

Elle maigrissait un peu depuis quelque temps, sans soif ni appétit exagérés, lorsque le mari, diabétique lui-même, pensa au diabète et fit examiner les urines de sa femme, où l'on trouva du sucre.

Le 7 octobre 1884, l'analyse des urines donne : quantité, 3 litres ; densité, 1030 ; col. 2, urée, 14 grammes ; sucre, 33 grammes, albumine, 0.

Ménopause il y a dix ans.

Poussée nouvelle de sucre à la suite d'émotions, le chiffre du sucre éliminé monte, en mars 1885, à 71 grammes de sucre avec 3500 centimètres cubes par vingt-quatre heures.

II. — Obs. 105. — *Diabète à la suite de chagrins. — Mari diabétique. — Trois enfants. — Eczéma vulvaire. — Furoncles. — Métrorrhagies. — Coliques hépatiques. — Epithélioma du sein.* — Mme P..., âgée de cinquante-six ans. Pas d'antécédents diabétiques ou goutteux. Mari diabétique. Trois enfants. Encore réglée.

Atteinte du diabète depuis six ans, à la suite de vifs chagrins, 80 grammes de sucre par litre à cette époque avec 3 à 4 litres d'urine par jour. Métrorrhagies pendant cinq ans. Eczéma vulvaire et axillaire pendant un an. Furoncles aux membres inférieurs. Chute des dents. En juin 1884 coliques hépatiques après émotions pénibles. Rien au cœur ; digestion bonne.

La quantité de sucre oscille entre 80 et 10 grammes par litre.

Actuellement 50 grammes par litre.

Epithélioma du sein gauche depuis six mois.

III. — Obs. 113. — *Diabète. — Métrorrhagies. — Mari diabétique.* — Mme B... âgée de quarante-huit ans, d'une bonne santé, sauf des irrégularités dans sa menstruation. Pendant plus de dix ans elle a eu des métrorrhagies excessivement violentes avec des interruptions de règles de plusieurs mois.

Depuis trois ans elle n'a plus ses règles qui ont cessé en 1882, mais deux ou trois fois, à la suite d'émotions violentes, elle a eu à nouveau des pertes utérines considérables.

Elle n'a jamais eu d'enfants ; pas de goutteux ni de diabétiques dans sa famille.

Il y a dix-huit mois, elle fut prise de soif vive et de polyurie. Elle urinait à peu près 3 litres par vingt-quatre heures, avec 45 grammes de sucre par litre. Son embonpoint qui était assez prononcé baissa à ce moment.

Elle se rendit alors à Vichy et, au bout de dix jours de traitement, le sucre avait disparu de ses urines, mais cette disparition ne fut que passagère, et en quittant Vichy, son urine contenait de nouveau 40 à 45 grammes de sucre par litre.

Toutefois son état semble ultérieurement s'être amélioré ; les symptômes qui s'étaient manifestés au début, soif, polyurie, n'avaient pas

reparu. Elle resta jusqu'en ces derniers temps sans faire faire d'analyse. Ce n'est que récemment, à propos de la maladie de son mari (juin 1885) qu'à la suite de fatigues se montrèrent de nouveau de la soif, de la sécheresse de gorge, de la courbature, et que nous pûmes constater la présence du sucre.

Son mari, près duquel nous fûmes appelé, était lui-même diabétique, il avait maigri depuis quelque temps et présentait un état congestif du poumon gauche qui n'eut pas de suite, mais qui était probablement en relation avec son diabète ; l'urine contenait, d'après notre analyse, 40 grammes de sucre par litre.

Nota. Il aurait été intéressant de connaître l'état du foie dans ces trois observations.

Observation XI. — *Diabète, gros foie* ; 99 *grammes de sucre.* — *Opothérapie hépatique* ; *traces de sucre.* — Lamoureux, *De l'opothérapie hépatique dans le diabète sucré.* Thèse Paris, 1898 (Obs. XVI).

Del..., plombier, 61 ans. Entré le 17 novembre 1896, à l'hôpital Broussais, salle Lasègue, n° 28.

Antécédents héréditaires. — Père mort d'accident. Mère morte de vieillesse.

Trois sœurs bien portantes. Femme bien portante, pas d'enfants.

Antécédents personnels. — Pas de maladie jusqu'à son entrée au service militaire.

Engagé dans la marine de guerre, il contracta des fièvres paludéennes à Ajaccio, à l'âge de 18 ans, les accès furent quotidiens pendant deux mois, puis s'espacèrent progressivement sans disparaître tout à fait ; le dernier accès eut lieu au mois de février dernier.

Le malade qui est ouvrier plombier n'a jamais eu d'accident saturnin. Il a fait des excès de boisson, avait des pituites le matin, des crampes dans les mollets, des cauchemars la nuit.

Il y a 5 ans environ, il contracte une bronchite et tousse encore de temps en temps.

Le malade fait remonter le début de sa maladie à 12 jours ; il re-

marqua que son ventre qui était déjà gros augmentait encore de volume ; il avait en même temps de la gêne respiratoire.

Il ne peut dire depuis combien de temps il a la polyurie, la polyphagie et la polydipsie qu'il présente actuellement.

Depuis 6 mois, au réveil, le malade constatait que ses doigts étaient engourdis et se réchauffaient très difficilement. Il a eu aussi des douleurs vives dans l'hypochondre droit et dans la région lombaire à tel point qu'il ne pouvait se coucher sur ses côtés.

Il n'a pas contracté la syphilis.

État actuel. — C'est un homme vigoureux, encore bien qu'il dise avoir maigri de trente livres depuis deux mois. Il est chauve depuis l'âge de 30 ans, les moustaches sont grises, le teint coloré, ce qui est dû à de nombreuses varicosités sur les pommettes.

Appareil digestif. — La soif est vive, l'appétit un peu augmenté. Langue humide, rosée, pas d'altération des gencives et des dents. Pas de douleurs actuellement au creux épigastrique, quelques coliques sourdes, pas de vomissements.

Depuis deux ans, il avait de la diarrhée (2 ou 3 selles par jour) et les matières auraient été décolorées ; examinées le jour de l'entrée, elles présentent néanmoins une couleur normale. Le ventre est ballonné, pas de circulation collatérale, pas d'ascite. Rien à signaler du côté des membres.

Le malade n'a jamais eu d'ictère.

Le *foie* est notablement augmenté de volume.

Sur la ligne mammaire, la limite supérieure correspond au bord inférieur de la sixième côte, la limite inférieure est à 8 centimètres au-dessous du rebord costal. Sur la ligne médiane du corps, sa limite supérieure correspond à la base de l'appendice xyphoïde, la limite inférieure au milieu d'une ligne allant de l'ombilic à l'appendice xyphoïde.

L'organe est de consistance dure, la portion de sa face supérieure accessible au palper est unie, peu sensible à la pression.

Le bord antérieur, surtout au niveau du lobe gauche, est mousse.

La rate présente un volume considérable, elle déborde les fausses côtes de 8 centimètres ; sa hauteur totale mesurée sur la ligne axillaire est de 16 centimètres. Elle est ferme au palper.

Urines. — Foncées en couleur (bière forte), 2 litres et demi par 24 heures.

Pas d'albumine, 44 grammes de sucre par litre. Appareil circulatoire : Artères un peu dures, pouls régulier, 80 pulsations par minute, bruits du cœur normaux.

L'examen des poumons ne révèle rien d'anormal.

		Urine	Sucre		Urée		A. urique	
			par litre.	par jour.	par litre.	par jour.	par litre.	par jour.
18 nov. 1896		2.250	44	99				
20 —		2.250	26,6	60	13	29		
21 —	100 gr. de foie.	2.400	15,8	38	15,6	37		
22 —	— —	2.350	14,7	34	14,3	33		
23 —	— —	3.000	12,9	38	9,1	27		

Le malade sort le 25 novembre, il rentre le 3 décembre.

3 déc.	— —	850	2,9	2,4	11,7	9		
4 —	— —	900	4,1	3,7	11,7	10		
5 —	— —	1.750	21,7	38	14,3	25		
6 —	— —	2.000	9,7	19	14,3	28		
7 —	— —	2.100	8,5	17	15,6	32		
8 —	— —	1.800	10,7	19	13	23	0,225	0,405
9 —	— —	2.000	16,6	33	11,7	23	0,234	0,468
10 —	100 gr. de viande crue.	2.100	1,7	3,5	11,7	24	0,229	0,480
11 —	— —	2.500	3,1	7,7	11,7	29	0,223	0,557
12 —	— —	2.100	2,4	5	15,6	32	0,230	0,483
13 —	— —	2.100	2,2	4,6	14,3	30	0,227	0,476
14 —	100 gr. de foie.	2.000	1,2	2,4	16,9	33	0,235	0,470
15 —	— —	1.600	1,2	1,9	18,2	29	0,253	0,404
16 —	— —	2.100	3,6	7,5	15,6	32	0,250	0,525
17 —	— —	1.750	3,1	5,4	18,2	31	0,235	0,458
18 —	— —	2.550	0,4	1	15,6	39	0,262	0,645
19 —	— —	2.100	0,6	1,2	18,2	38	0,253	0,594
20 —	— —	2.100	0,6	1,2	18,2	38	0,283	0,651
21 —	Lavements de foie.	2.050	traces		16,9	34	0,210	0,635
22 —	— —	2.080	—		16,9	35	0,324	0,673
23 —	— —	2.150	—		14,3	30	0,330	0,709
24 —	100 gr. de viande crue.	2.100	—		15,6	34		

Observation XII. — *Diabète* : 70 *grammes de sucre.* — *Opothérapie hépatique.* — *Baisse du sucre à* 35 *grammes* (Obs. VI de la même thèse. — Service de M. Hirtz, médecin de l'hôpital Laënnec).

Une femme avait 70 grammes de sucre par jour. Après un traitement hépatique de 8 jours, la quantité de sucre tombe à 35 grammes ; le traitement a même coïncidé avec un relâchement du régime alimentaire.

BIBLIOGRAPHIE

Heckley. — *Inquiry into the nature of diabetes*, London, 1745.

Place. — *De vera diabetis causa in defecta assimilatione quærenda*, Gœttingen, 1784.

Hencke. — *Handb. der spec. Pathol.*, Berlin, 1808.

Dzondi. — *De diabetis natura*, Halæ, 1830.

Valentin. — *Grundriss der Physiologie*, 1847.

Cl. Bernard. — *Leçons de physiologie expérimentale*, Paris, 1855.

— *Leçons sur les liquides de l'organisme*, 1856.

— *Traité de physiologie.*

Hersen. — Ueber die Zuckerbildung in der Leber, *Verhandl. der Wurzb. phys. med. Gesell.*, 1856.

Tiguier. — *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1857.

Schiff. — *Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber*, Wurzburg, 1857.

Gibb. — On the Path. of saccharine assimilation, *The Lancet*, 1855.

Ronzier-Jolly. — *Théories physiologiques et chimiques du diabète*, Th. Montpellier, 1857.

Moleschott. — Theoretische und praktische Beiträge zur Diätetik. *Wiener med. Wochen.*, 1859.

Bidder und Schmidt. — *Die Verdaungssäfte und der Stoffwechsel*, Mitau und Leipzig, 1853.

Mialhe. — *Chimie appliquée à la physiologie*, Paris, 1856.

Rouget. — Des substances amyloïdes, *Journal de physiologie*, 1859.

Durand-Fardel. — *Union médicale*, 1862-1869.

Cohnheim. — Zur Kenntniss der Zucker bildenden fermente, *Virchow's Arch.*, 1863.

Jordag. — *Estudos sobre a diabete*, Lisboa, 1864.

Pettenkofer und Voit. — Ueber das Wesen der Zuckerharnruhr, *Akad. der Wissenchaften in München*, 1865.

Fleckles. — Die Geschichte der gangbaren Theorien von diabetes mellitus, *Deutsche Klinik*, 1865.

Bertin. — *Montpellier médical*, 1865.

Milkowski. — Ueber die Zuckerbildung aus stickstoffhaltigen Substanzen im diabetes mellitus, *Wiener med. Woch.*, 1865.

Gigon. — *Acad. des sciences,* 1868.
Pavy. — *The Lancet,* 1869.
Jaccoud.— Article « Diabète », *Nouveau Dict. de Méd. et de chir. pratiques,* t.XI, Paris, 1869.
Tscherinow.— Zur Lehre von dem diabetes mellitus, *Virchow's Arch.,* 1869.
Leube.— Zur Path. und Therapie des Diabetes, *Deutsch. Arch. f. klin. Med.,* 1869.
Pezaud. — *Considérations sur les théories et les principaux traitements de la polyurie glycosurique.* Th. de Strasbourg, 1869.
Lusk. — *On the origin of diabetes with some experiments regarding the glycogenic function of the liver,* New-York, 1870.
Zimmer. — Die Nachste des diabetes mellitus, *Deutsche Klinik,* 1871.
Draper. — *New-York Med. Record,* 1871.
De Fleury. — Théorie du diabète, *Gaz heb.,* 1872.
Schultzen. — Beiträge zur Path. und Therapie des diabetes mellitus, *Berlin. klin. Wochen.,* 1872.
Külz. — *Beiträge zur Path. und Therapie des Diabetes mellitus und insipidus,* Marburg, 1875.
Bouchardat. — *De la glycosurie ou diabète sucré,* Paris, 1875.
Paulinoff. — Zur Frage von der Zuckerharnruhr, *Virchow's Arch.,* 1875.
Donkin. — *On the relation between diabetes and food,* London, 1875.
Colvat. — De la glycosurie dans les cas d'obstruction partielle ou totale de la veine porte, *Lyon médical,* 1875.
Pavy. — On the production of glycosuria by the effect of oxygenated blood on the liver, *British. med. Journal,* 1875.
Külz.— Experimentelles über Diabetes, *Deut.Zeits.f. prakt.Med.,* 1876.
Abeles. — Beitrag zur Lehre von den saccharificirenden Fermenten im thierischen Organismus, *Oester. med. Jahrb.,* 1876.
Fleury. — Théorie de la glycémie diabétique, *Bull. Acad. de med.,* 1877.
Von Mering. — Experimentelles über Diabetes, *Deut. Zeits. f. prakt. Med.,* 1877.
Choquart. — *Considérations sur la pathogénie de la glycosurie,* Th. Paris, 1878.
Cyr. — Influence des substances médicamenteuses et toxiques sur la production de la glycosurie et du diabète, *Bulletin de thérapeutique,* 1878.
Robineau. — *Etude sur la glycosurie alimentaire dans les cirrhoses du foie,* Th. Paris, 1878.
Laffont. — Recherches expérimentales sur la glycosurie dans ses

rapports avec le système nerveux, *Journal d'anatomie et de physiologie*, 1880.

Bouchard. — *Traité des maladies par ralentissement de la nutrition*, Paris, 1882.

— *Semaine médicale*, 4 mai 1898.

Hanot et Chauffard. — Cirrhose pigmentaire hypertrophique dans le diabète sucré, *Revue de médecine*, 1882, p. 385.

Letulle. — Cirrhose pigmentaire diabétique, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 1885. Observation I, p. 407.

Hanot et Schachmann. — *Arch. de physiologie*, 1886.

Brault et Galliard. — Cirrhose pigmentaire diabétique, *Arch. générales de médecine*, 1888.

Barth. — Cirrhose pigmentaire diabétique, *Bull. de la Soc. anatomique*, 1888.

Seegen. — Zur diabetes mellitus, *Zeitsch. für klin. Med.*, XIII, p. 267, 1888.

Arthaud et Butte. — Pathog. du diabète, *Archives de physiologie*, 1er avril 1888.

Dastre. — Ferment hépatique, *Arch. de physiologie*, 1er janvier 1888.

See et Gley. — Diabète expérimental, *Acad. des sciences*, 28 janvier 1889.

Dastre et Arthus. — Relation entre la bile et le sucre du foie, *Arch. de Physiologie*, 1889.

Kaufmann. — Ferment glycosique du foie, *Comptes rendus de la Société de biologie*, 26 octobre 1889.

Dastre et Arthus. — Abaissement du pouvoir glycogénique dans le foie ictérique, *Arch. de physiologie*, 1889.

Méring. — Ueber diabetes mellitus, *Zeitschrift für klin. Med.*, vol. XIV, p. 485, 1889.

Worms. — Diabète à évolution lente, *Bull. Acad. de méd.*, 1889.

Sweet. — Diabète à la suite d'ictère par obstruction, *New-York med. Journ.*, p. 72, 19 janvier 1889.

Pflüger. — Sur le processus de synthèse et le mode de formation du glycogène dans l'organisme animal, *Arch. f. die gesammte Phys.*, XLII, 144, 1889.

Moszeck. — De la glycogénie, *Arch. f. die ges. Phys.*, XLII, p. 556, 1889.

Greffier. — Diabète et glycosurie, *France médicale*, 5 nov. 1889.

Lancereaux. — Du diabète sucré, *Bulletin médical*, 18 mai 1890.

Saundby (R.). — Cirrhose pigmentaire. *British. med. Journal*, 1890, p. 1457.

Renaut. — Diabète sucré, *Revue de clinique et de thérapeutique*, 18 mai 1890.

Glénard. — De l'hypertrophie du foie dans le diabète, *Acad. de méd.*, 22 avril 1890.

Mahé (G.). — Rapports du foie et du diabète, *New-York med. Record*, janv. 1890.

Lépine et Barral. — Ferment glycolytique, *Soc. des sc. méd. de Lyon*, 1890 et *Revue de médecine*, 1890, p. 130.

Arthus. — Ferment glycolytique, *Soc. de biologie*, 8 mai 1891.

Gonzalez-Hernandez. — *Cachexie bronzée dans le diabète*, thèse Montpellier, 1892.

Chauveau et Kaufmann. — Pathogénie du diabète, *Acad. des Sciences*, février 1893 et *Comptes rendus de la Société de biologie*, 11 février 1893.

Kaufmann. — *Société de biologie*, 16 février 1894.

— *Académie des Sciences*, 6 mars 1894.

— *Archives de physiologie*, 1895.

Hédon. — Pathogénie du diabète, *Archives de physiologie*, 1894.

Toledo y Herrarte. — *De la mélanose hépatique*, Th. Paris, 1894.

Mosse. — Diabète bronzé et mélanodermie, *Congrès français médical de Lyon*, 1894.

Marie. — Sur un cas de diabète bronzé suivi d'autopsie, *Semaine médicale*, 1895, p. 229.

De Massary et Potier. — *Bull. de la Soc. anat.*, 26 avril 1895.

Dutournier. — *Contribution à l'étude du diabète bronzé*, Th. Paris, 1895.

Acard. — Th. Paris, 1895.

Auscher. — *Bull. de la Soc. anat.*, 3 mai 1895.

Auscher et Lapicque. — *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 25 mai et 29 juin 1895.

Rendu et de Massary. — Cirrhose et diabète bronzé, *Soc. méd. des hôpitaux*, 5 février 1897, p. 163.

E. Jeanselme. — Hématologie et pathogénie du diabète bronzé, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 5 février 1897, p. 179.

Letulle. — *Id.*

Caramanos. — *Des cachexies pigmentaires*, Th. Paris, 1897.

Dictionnaires Dechambre et Jaccoud, Traité de médecine de Charcot-Bouchard, Brouardel-Gilbert, Debove-Achard.

Lécorché, Durand-Fardel, Bouchardat. — *Traités sur le diabète.*

Lécorché. — *Etudes médicales, diabète sucré chez la femme.*

Glénard. — *Ptoses viscérales*, 1899.

— *Revue des maladies de la nutrition* (passim).

Lancereaux. — *Traité des maladies du foie et du pancréas*, 1899.

Lépine. — *Le diabète et son traitement*, 1899.

Thiroloix.— *Diabète pancréatique*, Thèse, 1891.
Charrin. — *Leçons de pathogénie*, 1897.
— *Défenses de l'organisme*, 1898.
Lamoureux. — *Opothérapie hépatique dans le diabète sucré*, Thèse, 1898.
Gilbert et Carnot. — *Opothérapie*, Paris, 1898.
Hillemand. — *Organothérapie et opothérapie*, Paris, 1898.
Achard et Weil. — Diabète fruste, 1898 (18 février et 15 avril), *Soc. méd. des hôp.*
Gilbert et Weil. — Indicanurie symptôme de l'insuffisance hépatique, *Société de biologie*, 26 mars 1898.
Mascarel. — *Diabète rénal*, Thèse, 1898.
Achard et Weil. — Les sucres dans l'organisme, *Arch. méd. expérim.*, 1898.
Achard et Castaigne. — Epreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur, *Arch. méd. expérim.*, 1898.
Castaigne. — Glycosurie alimentaire, *Gaz. hôp.*, 1899.
Triboulet. — Le foie des diabétiques, *Rev. méd.*, 1896.
Piery. — Le foie des diabétiques, *Gaz. hôp.*, 1899, 4 février.
Morisseau. — *Insuffisance glycolytique*, Th. Paris, 1899.
Bidan. — *Insuffisance hépatique*, Th. Paris, 1896.
Leroux. — *Diabète des enfants*, Th. Paris, 1881.
J. Simon. — *Revue des maladies de l'enfance*, 1885-1887.
Comby. — *Traité des maladies de l'enfance*, 1899.
Bellemanière. — *Du sang des diabétiques*, Th. Paris, 1899.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Avant-propos	5
Division du sujet	9
Chapitre Ier. — **Histoire pathologique du foie**	13
Chapitre II. — **Le foie et la pathogénie du diabète sucré**	42
Conclusions	85
Observations	87
Index bibliographique	129

Imp. J. Thevenot, Saint-Dizier (Haute-Marne).

DONEC OPTATA VENIANT RIGABO.